

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-EN INVALIDITEITSVERZEKERING

Openbare instelling opgericht bij de wet van 9 augustus 1963
Galileelaan 5/01 - 1210 Brussel

Dienst voor geneeskundige verzorging

NATIONALE COMMISSIE ARTSEN-ZIEKENFONDSEN

Nota NCAZ-2021-070

Brussel, 30 augustus 2021

BETREFT

Artsen-specialisten - Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen – Wijziging van **artikel 33bis, § 1 – Pathologische anatomie en genetische onderzoeken (Rhesus-antigeen)** – Ontwerp van koninklijk besluit

BIJLAGEN

Bijlage 1: ontwerp van koninklijk besluit
Bijlage 2: gecoördineerde versie van de nomenclatuur
Bijlage 3: actuariële analyse

INHOUD VAN HET VOORSTEL

Op voorstel van de Commissie Klinische biologie en conform de actuele klinische richtlijnen en consensus worden diverse aanpassingen voorgesteld uit artikel 33bis.

1. Bepalen van zwakke D en D variant door middel van een moleculaire biologische methode

Huidige nomenclatuur:

587790 587801 Bepalen van zwakke D door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregul 16) B 2500

587812 587823 Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregul 17) B 3000

Fusie van 2 verstrekkingen:

~~587790 587801 Bepalen van zwakke D door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregul 16)~~ B 2500

587812 587823 Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregul 47 16) B 3000
B 5000

Aanpassing "Diagnoseregels": diagnoseregul 16 wordt aangepast, diagnoseregul 17 wordt geschrapt.

16. De verstrekking 587812-587823 mag alleen aangerekend worden onder volgende omstandigheden:

1° In aanwezigheid van een serologische zwakke D: bij zwangere vrouwen, bij vrouwen van minder dan 50 jaar oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben of bij patiënten met een aandoening die chronische transfusies vergen.

2° Bij RhD positieve patiënten met of zonder verzwakte serologische reactie voor RhD bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening.

3° Bij RhD positieve patiënten met anti-D.

4° In aanwezigheid van een variant van het RHCE gen aangetoond door middel van een moleculair biologische methode bij zwangere vrouwen of bij patiënten met transfusienood.

~~17. De verstrekking 587812-587823 mag alleen aangerekend worden aan de ZIV bij serologische zwakke D die niet kon worden aangetoond met een moleculair biologische methode.~~

2. Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode

Toevoegen van nieuwe indicaties in diagnoseregul 15 bij de verstrekking voor moleculaire typering van erythrocytenantigenen, andere dan ABO en Rh (587775-587786):

587775 587786 Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode, minimum 14 antigenen (Maximum 1) (Diagnoseregul 15) B 4500

Diagnoseregul 15

15. De verstrekking 587775-587786 mag alleen aangerekend worden in geval van transfusienood onder volgende omstandigheden:

1° Bij patiënten met anti-erythrocytaire auto-antistoffen die de pre-transfusie testen verstoren.

2° Bij patiënten onder behandeling met monoclonale antistoffen die de pretransfusie testen verstoren.

3° Bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening.

4° Bij patiënten met anti-erythrocytaire allo-antistoffen met publieke specificiteit of bij multi-pele anti-erythrocytaire antistoffen.

5° Bij patiënten met aplastische anemie en anti-erythrocytaire allo-antistoffen.

3. Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode

I/ Creatie van een nieuwe verstreking in artikel 33bis voor de identificatie van een variant van RHCE gen bij specifieke indicaties door middel van een moleculaire biologische methode:

A1 H1 Identificatie van een variant RHCE gen door middel B5000 van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregels X)

II/ Toevoeging in de rubriek "Diagnoseregels":

Diagnoseregels X: De verstreking A1-H1 mag alleen aangerekend worden onder volgende omstandigheden:

1° In aanwezigheid van een serologische verzwakking van de antigenen RH2, RH3, RH4 of RH5: bij zwangere vrouwen, bij vrouwen van minder dan 50 jaar oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben, bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening of bij patiënten met chronische transfusienood.

2° In aanwezigheid van discordanties in serologische bepalingen van de antigenen RH2, RH3, RH4 en RH5 uitgevoerd met verschillende monoclonale reagentia gericht tegen verschillende epitopen: bij zwangere vrouwen, vrouwen van minder dan 50 oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben jaar, bij patiënten met congenitale hemolytische aandoening of bij patiënten met chronische transfusienood.

3° In aanwezigheid van anti-RhCE auto-antistoffen.

4° In aanwezigheid van een variant van het RHD gen aangetoond door middel van een moleculair biologische methode bij zwangere vrouwen of bij patiënten met transfusienood.

MOTIVERING

1. Bepalen van zwakke D en D variant door middel van een moleculaire biologische methode

Moleculaire typering van het RhD-antigeen wordt reeds uitgevoerd bij patiënten met een zwakke serologische expressie van het D-antigeen om het onderscheid te maken tussen enerzijds zwakke D-type RhD-varianten (type 1, 2 en 3) die als RhD-positief beschouwd worden en anderzijds de RhD-varianten waarbij een D-antigeenepitop ontbreekt (partiële D) en die bijgevolg anti-D-allo-antilichamen kunnen ontwikkelen. Deze laatste dienen in geval van transfusie als RhD-negatief te worden beschouwd.

In de nieuwe nomenclatuur is het wenselijk om de twee moleculaire bepalingen samen in één stap aan te vragen (zowel de zwakke D-bepaling als de partiële D-antigeenbepaling), aangezien beiden vaak dienen uitgevoerd te worden vanwege de toename van verschillende etniciteiten in onze samenleving. Bij een Kaukasische patiënt zal de detectie van het zwakke RhD-antigeen als eerstelijnstest worden uitgevoerd, waarbij de zwakke RhD-genotypen van type 1, 2 en 3, de meest voorkomende zijn in de Kaukasische populatie (> 90% van de D-varianten). Hierbij worden deze in geval van transfusie als RhD-positief beschouwd. Indien er geen zwakke D gevonden wordt, wordt de partiële D in een tweede stap gescreend in de Kaukasische bevolkingsgroep. Bij andere etnische groepen (Afrikanen voornamelijk) zal in eerste instantie de opsporing van een partiële D antigeen uitgevoerd

worden, waarbij de frequentie van partiële D hoger is dan die van zwakke D antigeen. De prevalentie van zwakke RhD en partiële D bij de Kaukasische bevolking situeert zich respectievelijk tussen 0.2%-1% en <0.1%. Bij Afrikanen bedraagt de prevalentie van zwakke RhD en partiële D respectievelijk >1% en 1.5%.

Onze samenleving bestaat meer en meer uit gemengde etniciteiten waar zowel de detectie van het zwakke RhD-antigeen als een partiële D dient te gebeuren om de veiligheid van de transfusieketen te vrijwaren. Vertraagde hemolytische transfusie reacties ontstaan door immunisatie tegen rode bloedcel (RBC) antigenen. Allo-immunisatie wordt bevorderd door bloedgroep polymorfisme tussen donoren en ontvangers, wat vaak voorkomt in de context van sikkelcel patiënten, die van Afrikaanse afkomst zijn, behandeld in Europa, waar de meeste donoren Kaukasisch zijn. Vertraagde hemolytische transfusiereacties zijn levensbedreigende complicaties bij sikkelcelziekte gepaard gaande met opname op intensieve zorgen. Hyperhemolyse, de meest ernstige vorm ervan, kan desastreuze gevolgen hebben, zoals meervoudig orgaanfalen. De frequentie ervan wordt vaak onderschat omdat de symptomen gelijkaardig zijn aan een vaso-occlusieve crisis en de antilichamen serologisch vaak niet detecteerbaar zijn. In een prospectieve single-center observationele studie bij volwassen sikkelcelpatiënten gedurende 30 maanden werden 694 transfusie-episodes (TE) bij 311 patiënten onderzocht. Tijdens de follow-up werden vijftien meldingen met vertraagde hemolytische transfusiereactie geregistreerd, uitsluitend na een sporadische TE's. De incidentie van deze vertraagde hemolytische transfusiereactie bedroeg 4,2% per sporadische TE (95% BI [2,6; 6,9]) en 6,8% per patiënt gedurende 30 maanden (95% BI [4,2; 11,3]). De mortaliteit na deze transfusiereactie is hoog: 3 (11,5%) van de 26 patiënten met een vertraagde hemolytische transfusiereactie overleden.

RHD genotypering bij patiënten met verzwakte RhD-antigeenexpressie, RHCE-varianten of bij patiënten met een aangeboren hemolytische aandoening, maakt het ook mogelijk om de HDN (hemolytische ziekte van de pasgeborene) te voorkomen.

2. Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode

Volgens de internationale hemovigilantie-databank maken vertraagde hemolytische transfusiereacties 4,3% uit van alle van alle transfusiereacties en 16% van alle ernstige reacties. Bepaalde patiënten, zoals patiënten met sikkelcelziekte, lopen een verhoogd risico, waarbij de incidentie van vertraagde hemolytische transfusiereacties en hyperhemolyse varieert van 1 tot 20% van de transfusies in de literatuur.

Moleculaire typering van erythrocytenantigenen wordt reeds systematisch uitgevoerd in geval van interferentie in de compatibiliteitstests voorafgaand aan een bloedtransfusie, wat wordt waargenomen in het geval van auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) waardoor een pan-agglutinatie optreedt door de aanwezigheid van auto-antilichamen in de ontvanger die binden aan de donor rode bloedcellen, die gebruikt worden bij de compatibiliteitsanalyses. Dit doet zich eveneens voor bij de screening en identificatie van onregelmatige antilichamen waarbij deze auto-antilichamen zich binden aan alle test rode bloedcellen. In dit geval zijn alle compatibiliteitstesten positief en kan er geen compatibel bloed gevonden worden.

Moleculaire typering van klinisch significante bloedgroepantigenen (C, c, E, e, K, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s) in de ontvanger maakt selectie van fenocompatibel bloed mogelijk, vermijdt het risico op alloimmunisatie en garandeert een veilige bloedtransfusie. Hierbij wordt tevens de analysetijd aanzienlijk ingekort aangezien het gebruik van specifieke technieken zoals auto-absorpties (om auto-antilichamen te elimineren) niet langer vereist zijn.

Genotypering wordt ook uitgevoerd bij aangeboren bloedaandoeningen zoals thalassemie /sikkelcelanemie en aplastische anemie waarbij chronische bloedtransfusies vereist zijn. Aangezien er een hoog risico is op allo-immunisatie (tot meer dan 75 % bij sikkelcelanemie), maakt de moleculaire typering het mogelijk om na de bepaling rekening te houden met de verschillende bloedgroepantigenen die niet tot expressie komen in de ontvanger. Hierbij wordt voor deze klinisch significante antigenen fenocompatibel (antigeennegatief) bloed geselecteerd om alloimmunisatie te voorkomen en het risico op transfusiereacties te beperken.

In tegenstelling tot conventionele serologische technieken, kan moleculaire typering uitgevoerd worden in een transfusiecontext waarbij de circulerende rode bloedcellen van de donor niet interfereren met de genotyperingsresultaten van de patiënt. In dit geval biedt de moleculaire techniek een oplossing voor de meest voorkomende serologische problemen.

In de aanpassing van de diagnoseregule 15 wordt voorgesteld om de doelgroepen aan te vullen volgens de internationale consensus en literatuur: Transfusienood bij patiënten met autoantistoffen die pretransfusietesten verstoren, behandeling met monoclonale antistoffen die pretransfusietesten verstoren of multipole anti-erythrocytaire antistoffen.

Patiënten met zeer zeldzame bloedgroepen kunnen soms allo-antilichamen tegen een hoogfrequent antigeen ontwikkelen, waarbij alle compatibiliteitstesten positief zijn. In deze situatie is het moeilijk om een onderscheid te maken tussen allo-antistoffen - publieke antistoffen en warme auto-antistoffen en kunnen onderliggende allo-antilichamen niet opgespoord worden. Moleculaire typering van zeldzame bloedgroepsystemen (inclusief Dombrock, Cartwright, Colton, enz.) maakt het mogelijk om het betrokken allo-antilichaam en zeldzame bloedgroep te identificeren en antigeen negatief bloed te selecteren voor het betreffende antilichaam. Bij gebruik van de serologische technieken zijn vaak deze specifieke serologische reagentia niet altijd beschikbaar.

Nieuwe therapieën zijn ontwikkeld waarbij monoklonale antilichamen gebruikt worden bij de behandeling van multipel myeloom en auto-immunopathologieën, zoals anti-CD38 (Daratumumab of isatuximab, MOR202 ...) of anti-CD47 (solide tumoren). Deze monoklonale antilichamen interfereren niet met de bloedgroepbepaling (ABO /D), maar wel met de compatibiliteitstests door zich te binden aan CD38/CD47 dat tot expressie wordt gebracht op rode bloedcellen, waardoor alle tests die de indirecte antiglobinetest gebruiken positief zijn. Daardoor kunnen mogelijk onderliggende onregelmatige antistoffen niet meer worden gedetecteerd, waardoor geen compatibel bloed kan geselecteerd worden.

3. Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode

De Rh-bloedgroep is het meest polymorfe en immunogene bloedgroepsysteem. Er zijn 5 gemeenschappelijke Rh-antigenen (D, C, c, E, e), maar het Rh bloedgroepsysteem is complexer, met meer dan 50 antigenen gedefinieerd op serologisch niveau en gecodeerd door 2 genen, RHD en RHCE. Zowel voor het RHD-gen als voor het RHCE-gen bestaan talrijke varianten. De identificatie van deze varianten is van cruciaal belang om de transfusie-veiligheid te verzekeren voor patiënten die deze varianten tot expressie brengen.

In tegenstelling tot acute hemolytische transfusiereacties, worden vertraagde hemolytische transfusiereacties bijna onveranderlijk veroorzaakt door secundaire (anamnestische) immuun reacties bij patiënten die geïmmuniseerd zijn door eerdere transfusies, allogene stamceltransplantaties of zwangerschap. De meest voorkomende antilichamen met een risico op hemolytische aandoening en "hydrops foetalis" zijn anti-D, anti-E, anti-C, en anti-K.

Ongeveer 85% van de Afrikaanse Amerikaanse patiënten met sikkelcelziekte dragen ten minste 1 RH allel dat verschilt van dat wat gewoonlijk gevonden wordt bij Kaukasische bloeddonoren. De aanwezigheid van RHCE varianten (partiële RH2-, RH3-, RH4- en RH5-antigenen) worden vaak bij de Afrikaanse bevolking aangetroffen (voornamelijk bij sikkelcel- en thalassemiepatiënten). Uit een Franse studie bleek dat bij 1 op de 4 sikkelcelpatiënten ten minste één partieel RH-antigeen via moleculaire typering aangetroffen werd waarvan de meeste niet zouden ontdekt zijn door middel van serologische testen. Partiële RH2-antigenen lijken bijzonder prevalent te zijn bij sikkelcelpatiënten op het Franse vasteland, terwijl partiële RH1-antigenen meer prevalent zijn in Guadeloupe en Frans Guyana. In de VS blijkt geen al te grote verschillen in variatie te zijn tussen de verschillende partiële RH antigenen bij sikkelcelpatiënten.

Aangezien RHCE-varianten antilichamen tegen HFA (hoog frequente antigenen) kunnen ontwikkelen, is het belangrijk varianten van het RHCE-gen op te sporen om:

- 1) het risico op alloimmunisatie na bloedtransfusie te voorkomen en compatibele bloedproducten te selecteren
- 2) het risico op hemolytische ziekte bij pasgeborenen bij zwangere vrouwen te evalueren.

BUDGETTAIRE WEERSLAG

Het voorstel leidt tot een totale **meerkost van 307 duizend euro** op jaarbasis. Dit kadert binnen het beschikbare budget dat vrijgemaakt wordt door het voorstel met betrekking het doseren van ureum.

Wijziging van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen – ontwerpen van koninklijk besluit + ontwerpovereenkomst	In 000 EUR
Artikelen 3 en artikel 24 - Klinische biologie – Dosereren van ureum	-4.541
Artikelen 24, § 1, en 24bis, § 1 – Klinische biologie - PCR-Stamceltransplantatie	1.095
Artikel 33bis, § 1 – Genetische onderzoeken - Moleculaire biologische testen op menselijk genetisch materiaal (ILL IGHV)	84
Ontwerpovereenkomst tussen het Verzekeringscomité van de Dienst voor Geneeskundige Verzorging van het RIZIV en het Laboratorium voor Moleculaire Hematologie van het UZ Brussel met het oog op de bepaling van de "minimale restziekte" ("minimal residual disease", MRD) in het kader van de behandeling van acute lymfatische leukemie ("ALL") bij kinderen en volwassenen via PCR- en NGS-technieken	257
S/totaal reeds voorgesteld op CBC	-3.105
Artikel 24: sFltp-1/PIGF	635
Artikel 24bis: PCR brede respiratoire panels	1.968
Artikel 24: diverse wijzigingen	182
Artikel 33bis: diverse wijzigingen	307
S/totaal	-13
Artikelen 3 en artikel 24 -Klinische biologie - Cumulverbod CRP – bezinkingsnelheid	-481
SALDO	494
Totaal	0

ADMINISTRATIEVE WEERSLAG

Nihil

PROCEDURE

Wettelijke basis: artikel 35, § 2, 1° (Wet van 14-07-1994 – initiatief van de Technische Geneeskundige Raad)

Voorgeschiedenis

Vergaderingen Werkgroep klinische biologie van 12 januari 2021 en 25 mei 2021

Voltallige zitting TGR van 22 juni 2021

OPDRACHT van de NATIONALE COMMISSIE ARTSEN-ZIEKENFONDSEN

De Nationale Commissie Artsen-Ziekenfondsen wordt verzocht te beslissen over de overmaking van het ontwerp van koninklijk besluit (bijlage 1) aan de Commissie voor Begrotingscontrole en aan het Verzekeringscomité.

Referenties

1. Bepalen van zwakke D en D variant door middel van een moleculaire biologische methode

Narbey D, Habibi A, Chadebech P, Mekontso-Dessap A, Khellaf M, Lelièvre JD, Godeau B, Michel M, Galactéros F, Djoudi R, Bartolucci P, Pirenne F. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1340-1348. doi: 10.1002/ajh.24908. Epub 2017 Oct 31. PMID: 28924974.

Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1397. doi: 10.1056/NEJMc1910551. PMID: 31577897.

Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2773-2781. doi: 10.1182/blood-2018-02-785964. Epub 2018 May 3. PMID: 29724898; PMCID: PMC6014354.

Sandler SG, Chen LN, Flegel WA. Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *Br J Haematol*. 2017;179(1):10-19

2. Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode

Denomme GA, Anani WQ, Avent ND, et al. Red cell genotyping precision medicine: a conference summary. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(10):277-291.

Fasano RM, Chou ST. Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia and Other Transfusion Complication. *Transf Med Rev*. 2016;30:197-201.

Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1397. doi: 10.1056/NEJMc1910551. PMID: 31577897.

Politis C, Wiersum JC, Richardson C, et al. The International Haemovigilance Network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results. *Vox Sang* 2016; 111: 409-17.

Van Buren NL, Gorlin JB, Corby SM, et al. How do I incorporate red cell genotyping to improve chronic transfusion therapy. *Transfusion*. 2020;60:16-25.

Westhoff CM. Blood Group genotyping. *Transfus Med*. 2019;133(17):1814-1820

3. Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode

Ansart-Pirenne H. Identification strategy of RHCE gene variants at the national blood Group reference laboratory: impact on transfusion safety. *Transfus Clin Biol*. 2006;13(1-2):13-18

Floch A., Tourmanille C, Chami B, et al. Genotyping in sickle cell disease patients: the french strategy. *Transfus Med Hemother*. 2018;45(4):264-270.

Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1397. doi: 10.1056/NEJMc1910551. PMID: 31577897.

Pytel S, Ceccaldi PF, Idri S, Ohayon J, Badoiu D. Management of patients with rare blood groups in maternity. *J Obstet Gynaecol.* 2020 May;40(4):468-472. doi: 10.1080/01443615.2019.1629400. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31368389.

Reid ME, Halter Hipsky C, Hue-Roye K, Hoppe C. Genomic analyses of RH alleles to improve transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52:195–202

ANNEXE – BIJLAGE 1

ROYAUME DE BELGIQUE

KONINKRIJK BELGIE

**SERVICE PUBLIC FEDERAL
SECURITE SOCIALE**

**FEDERALE OVERHEIDSDIENST
SOCIALE ZEKERHEID**

@ - Arrêté royal modifiant l'article 33bis de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités

@ - Koninklijk besluit tot wijziging van artikel 33bis van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen

Philippe, Roi des Belges,
A tous, présents et à venir, Salut.

Filip, Koning der Belgen,
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen,
Onze Groet.

Vu la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, l'article 35, § 1^{er}, alinéa 5, et § 2, alinéa 1^{er}, 1^o, modifié par la loi du 20 décembre 1995 et par l'arrêté royal du 25 avril 1997, confirmé par la loi du 12 décembre 1997 ;

Gelet op de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, artikel 35, § 1, vijfde lid, en § 2, eerste lid, 1^o, gewijzigd bij de wet van 20 december 1995 en bij het koninklijk besluit van 25 april 1997, bekrachtigd bij de wet van 12 december 1997;

Vu l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités ;

Gelet op de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen;

Vu la proposition du Conseil technique médical formulée au cours de sa réunion du @@ ;

Gelet op het voorstel van de Technische geneeskundige raad, gedaan tijdens zijn vergadering van @@;

Vu l'avis du Service d'évaluation et de contrôle médicaux de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité, donné le @@ ;

Gelet op het advies van de Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering, gegeven op @@;

Vu la décision de la Commission nationale médico-mutualiste du @@ ;

Gelet op de beslissing van de Nationale commissie artsen-ziekenfondsen van @@;

Vu l'avis de la Commission de contrôle budgétaire, donné le @@ ;

Gelet op het advies van de Commissie voor begrotingscontrole, gegeven op @@;

Vu la décision du Comité de l'assurance soins de santé de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité du @@ ;

Gelet op de beslissing van het Comité van de verzekering voor geneeskundige verzorging van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering van @@;

ANNEXE – BIJLAGE 1

Vu l'avis de l'Inspecteur des Finances, donné le @ ;	Gelet op het advies van de Inspecteur van Financiën, gegeven op @;
Vu l'accord de la Secrétaire d'Etat au Budget, donné le @ ;	Gelet op de akkoordbevinding van de Staatssecretaris voor Begroting van @;
Vu l'avis @ du Conseil d'Etat, donné le @, en application de l'article 84, § 1 ^{er} , alinéa 1 ^{er} , 2 ^o , des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 ;	Gelet op advies @ van de Raad van State, gegeven op @, met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 2 ^o , van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;
Sur la proposition du Ministre des Affaires sociales,	Op de voordracht van de Minister van Sociale Zaken,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Article 1^{er}. A l'article 33*bis* de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, modifié en dernier lieu par l'arrêté royal du 17 mai 2019, les modifications suivantes sont apportées :

Artikel 1. In artikel 33*bis* van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, laatstelijk gewijzigd bij het koninklijk besluit van 17 mei 2019, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1^o au paragraphe 1^{er},

1^o in paragraaf 1,

a) la prestation 587790-587801 est abrogée ;

a) wordt de verstrekking 587790-587801 opgeheven;

b) la prestation 587812-587823 est remplacée par ce qui suit :

b) wordt de verstrekking 587812-587823 vervangen als volgt:

« 587812-587823

Détermination d'un D variant au moyen d'une méthode de biologie moléculaire.....B 5000 (Maximum 1) (Règle diagnostique 16) » ;

“587812-587823

Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode.....B 5000 (Maximum 1) (Diagnoseregule 16)”;

c) la prestation suivante est insérée après la prestation 587812-587823 :

c) wordt na de verstrekking 587812-587823 de volgende verstrekking ingevoegd:

« A1-H1

Identification d'un variant du gène RHCE au moyen d'une méthode de biologie moléculaire.....B 5000 (Maximum 1) (Règle diagnostique X) » ;

“A1-H1

Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode.....B 5000 (Maximum 1) (Diagnoseregule X)”;

2^o dans la rubrique “Règles diagnostiques”,

2^o in de rubriek “Diagnoseregules”,

a) la règle diagnostique 15 est remplacée par ce qui suit :

a) wordt de diagnoseregule 15 vervangen als volgt:

« 15. La prestation 587775-587786 peut uniquement être portée en compte en cas de

“15. De verstrekking 587775-587786 mag alleen aangerekend worden in geval van

ANNEXE –BIJLAGE 1

besoin transfusionnel dans les circonstances suivantes :	transfusienood	onder	volgende omstandigheden:
1° chez des patients avec auto-anticorps anti-érythrocytaires perturbant les tests pré-transfusionnels ;	1° bij patiënten met anti-erythrocytaire auto-antistoffen die de pre-transfusie testen verstoren;		
2° chez des patients sous traitement par anticorps monoclonaux perturbant les tests pré-transfusionnels ;	2° bij patiënten onder behandeling met monoclonale antistoffen die de pretransfusie testen verstoren;		
3° chez des patients avec une affection hémolytique congénitale ;	3° bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoeningen;		
4° chez des patients avec allo-anticorps anti-érythrocytaires de spécificité publique ou anticorps anti-érythrocytaires multiples ;	4° bij patiënten met anti-erythrocytaire allo-antistoffen met publieke specificiteit of bij multiplere anti-erythrocytaire antistoffen;		
5° chez des patients avec anémie aplasique et allo-anticorps anti-érythrocytaires. » ;	5° bij patiënten met aplastische anemie en anti-erythrocytaire allo-antistoffen.”;		
b) la règle diagnostique 16 est remplacée par ce qui suit :	b) wordt de diagnoseregul 16 vervangen als volgt:		
« 16. La prestation 587812-587823 peut uniquement être portée en compte dans les circonstances suivantes :	“16. De verstrekking 587812-587823 mag alleen aangerekend worden onder volgende omstandigheden:		
1° en présence d'un D faible sérologique : chez les femmes enceintes, chez les femmes de moins de 50 ans nécessitant une transfusion, chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans nécessitant une transfusion, ou chez les patients avec une affection nécessitant des transfusions de manière chronique ;	1° in aanwezigheid van een serologische zwakke D: bij zwangere vrouwen, bij vrouwen van minder dan 50 jaar oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben, of bij patiënten met een aandoening die chronische transfusies vergen;		
2° chez des patients RhD positifs avec ou sans affaiblissement sérologique chez les patients atteints d'une affection hémolytique congénitale ;	2° bij RhD positieve patiënten met of zonder verzwakte serologische reactie voor RhD bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening;		
3° en présence d'anti-D chez des patients RhD positifs ;	3° bij RhD positieve patiënten met anti-D;		
4° en présence d'un variant du gène RHCE démontré par une méthode de biologie moléculaire chez les femmes enceintes ou chez les patients nécessitant une transfusion. » ;	4° in aanwezigheid van een variant van het RHCE gen aangetoond door middel van een moleculair biologische methode bij zwangere vrouwen of bij patiënten met transfusienood.”;		
c) la règle diagnostique 17 est abrogée ;	c) wordt diagnoseregul 17 opgeheven;		
d) la rubrique est complétée par la règle diagnostique suivante :	d) wordt de rubriek aangevuld met de volgende diagnoseregul:		

ANNEXE – BIJLAGE 1

« Règle diagnostique X)

La prestation A1-H1 peut uniquement être portée en compte dans les circonstances suivantes :

1° en présence d'un affaiblissement sérologique des antigènes RH2, RH3, RH4 ou RH5 : chez les femmes enceintes, chez les femmes de moins de 50 ans nécessitant une transfusion, chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans nécessitant une transfusion, chez les patients avec une affection hémolytique congénitale, ou chez les patients avec besoin transfusionnel chronique ;

2° en présence de discordances dans les déterminations sérologiques des antigènes RH2, RH3, RH4 ou RH5 effectuées avec différents réactifs monoclonaux contre différentes épitopes : chez les femmes enceintes, chez les femmes de moins de 50 ans nécessitant une transfusion, chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans nécessitant une transfusion, chez les patients avec une affection hémolytique congénitale, ou chez les patients avec besoin transfusionnel chronique ;

3° en présence d' auto-anticorps anti-RhCE ;

4° En présence d'un variant du gène RHD détecté par une méthode de biologie moléculaire chez les femmes enceintes ou chez les patients nécessitant une transfusion. ».

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le premier jour du deuxième mois qui suit celui de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 3. Le ministre qui a les Affaires sociales dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à

“Diagnoseregel X)

De verstrekking A1-H1 mag alleen aangerekend worden onder volgende omstandigheden:

1° in aanwezigheid van een serologische verzwakking van de antigenen RH2, RH3, RH4 of RH5: bij zwangere vrouwen, bij vrouwen van minder dan 50 jaar oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben, bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening of bij patiënten met chronische transfusienood;

2° in aanwezigheid van discordanties in serologische bepalingen van de antigenen RH2, RH3, RH4 en RH5 uitgevoerd met verschillende monoclonale reagentia gericht tegen verschillende epitopen: bij zwangere vrouwen, vrouwen van minder dan 50 oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben, bij patiënten met congenitale hemolytische aandoening of bij patiënten met chronische transfusienood;

3° in aanwezigheid van anti-RhCE auto-antistoffen;

4° in aanwezigheid van een variant van het RHD gen aangetoond door middel van een moleculair biologische methode bij zwangere vrouwen of bij patiënten met transfusienood.”.

Art. 2. Dit besluit treedt in werking op de eerste dag van de tweede maand na die waarin het is bekendgemaakt in het *Belgisch Staatsblad*.

Art. 3. De minister bevoegd voor Sociale Zaken is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te

ANNEXE – BIJLAGE 1

PAR LE ROI :
Le Ministre des Affaires sociales
et de la Santé publique,

VAN KONINGSWEGE:
De Minister van Sociale Zaken
en Volksgezondheid,

F. VANDENBROUCKE

"K.B. 7.6.2007" (in werking 1.8.2007) + "K.B. 15.10.2017" (in werking 1.7.2017)
"Artikel 33bis. § 1. Moleculaire Biologische testen op menselijk genetisch materiaal."

.../...

"	587053	587064	"K.B. 31.8.2009" (in werking 1.11.2009) + Errata B.S. 28.10.2009 en 30.10.2009 Genotypering van foetale RH1 op bloed van een RH :-1 (RhD negatieve) moeder (Maximum1) (Diagnoseregels 4)"	B	5000
"	587775	587786	"K.B. 11.9.2016" (in werking 1.11.2016) Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode, minimum 14 antigenen (Maximum 1) (Diagnoseregels 15)	B	4500
	587790	587804	Bepalen van zwakke D door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregels 16)	B	2500
	587812	587823	Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregels 47 16)	B	3000 5000
A1	H1		Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregels X)	B	5000
	587834	587845	Bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuunglobuline zware keten gen in de diagnostische investigatiefase van een chronische lymfatische leukemie (Maximum 1) (Cumulregel 2) (Diagnoseregels 18)	B	8000

.../...

"K.B. 7.6.2007" (in werking 1.8.2007)
"Diagnoseregels"

.../...

"13. De verstrekkingen 588534-588545 en 587915-587926 mogen maximum één maal per diagnostische investigatiefase worden aangerekend.";

"14. Geschrapd door K.B. 17.5.2019 (in werking 1.7.2019)"

"K.B. 11.9.2016" (in werking 1.11.2016)

~~15. De verstrekking 587775-587786 mag alleen aangerekend worden aan de ZIV in geval van chronische transfusienood bij patiënten met auto-antistoffen, met congenitale hemolytische aandoeningen, met aplastische anemie of met alle antistoffen na transfusie.~~

15. De verstrekking 587775-587786 mag alleen aangerekend worden in geval van transfusienood onder volgende omstandigheden:

1° Bij patiënten met anti-erythrocytaire auto-antistoffen die de pre-transfusie testen verstoren.

2° Bij patiënten onder behandeling met monoclonale antistoffen die de pretransfusie testen verstoren.

3° Bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening.

4° Bij patiënten met anti-erythrocytaire allo-antistoffen met publieke specificiteit of bij multiële anti-erythrocytaire antistoffen.

5° Bij patiënten met aplastische anemie en anti-erythrocytaire allo-antistoffen.

~~16. De verstrekking 587790-587801 mag alleen aangerekend worden aan de ZIV bij het voorkomen van een serologische zwakke D bij vrouwen van minder dan 50 jaar of pediatische patiënten indien transfusienood, bij zwangere vrouwen, bij patiënten met aandoeningen die chronische transfusies vergen, of bij rhesus D-positieve patiënten met anti-D.~~

16. De verstrekking 587812-587823 mag alleen aangerekend worden onder volgende omstandigheden:

1° In aanwezigheid van een serologische zwakke D: bij zwangere vrouwen, bij vrouwen van minder dan 50 jaar oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben, of bij patiënten met een aandoening die chronische transfusies vergen.

2° Bij RhD positieve patiënten met of zonder verzwakte serologische reactie voor RhD bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening.

3° Bij RhD positieve patiënten met anti-D.

4° In aanwezigheid van een variant van het RHCE gen aangetoond door middel van een moleculair biologische methode bij zwangere vrouwen of bij patiënten met transfusienood.

~~17. De verstrekking 587812-587823 mag alleen aangerekend worden aan de ZIV bij serologische zwakke D die niet kon worden aangetoond met een moleculair biologische methode.~~

18. De verstrekking 587834-587845 mag alleen worden aangerekend aan de ZIV bij patiënten van minder dan 65 jaar.

.../...

"K.B. 19.9.2018" (in werking 1.12.2018)

"25. De verstrekkingen 555354-555365, 555413-555424, 555435-555446 mogen alleen worden aangerekend door een HLA-laboratorium dat beschikt over een geldig EFI-certificaat voor de categorie orgaantransplantatie en over een Eurotransplant Tissue Typing Program dat formeel gelinkt is aan een erkend transplantatiecentrum. Dat HLA-laboratorium verbindt zich ertoe binnen een tijdspanne van twee jaar volgend op de inwerkingtreding van het koninklijk besluit van 27 september 2016 tot wijziging van het artikel 33*bis* van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen over een ISO15189-certificaat te beschikken."

Diagnoseregel X: De verstrekking A1 H1 mag alleen aangerekend worden onder volgende omstandigheden:

1° In aanwezigheid van een serologische verzwakking van de antigenen RH2, RH3, RH4 of RH5: bij zwangere vrouwen, bij vrouwen van minder dan 50 jaar oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben, bij patiënten met een congenitale hemolytische aandoening of bij patiënten met chronische transfusienood.

2° In aanwezigheid van discordanties in serologische bepalingen van de antigenen RH2, RH3, RH4 en RH5 uitgevoerd met verschillende monoclonale reagentia gericht tegen verschillende epitopen: bij zwangere vrouwen, vrouwen van minder dan 50 oud die een transfusie nodig hebben, bij kinderen of jongeren van minder dan 18 jaar die een transfusie nodig hebben jaar, bij patiënten met congenitale hemolytische aandoening of bij patiënten met chronische transfusienood.

3° In aanwezigheid van anti-RhCE auto-antistoffen.

4° In aanwezigheid van een variant van het RHD gen aangetoond door middel van een moleculair biologische methode bij zwangere vrouwen of bij patiënten met transfusienood.

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING

Openbare instelling opgericht bij de wet van 9 augustus 1963
Galileelaan 5/01 - 1210 Brussel

Dienst voor geneeskundige verzorging

Nota TGR 2021-013

Brussel, 22 juni 2021

Betreft : Financiële analyse van het actuaariaat:

Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen/artsen-specialisten
Wijziging artikel 33bis: diverse aanpassingen

Deze maatregel wordt voorgesteld in het kader van het pakket maatregelen in de sector van de klinische biologie dat voorzien werd in het Akkoord 2021, die gecompenseerd wordt via besparingen in de sector (ureumbepaling).

Het voorstel betreft 3 aanpassingen voor de verstrekkingen uit artikel 33 bis.

1. Bepalen van zwakke D en D variant door middel van een moleculaire biologische methode:

De verstrekking 587790 – 587801 wordt geschrapt en samengevoegd met verstrekking 587812 – 587823.

587790-587801 : Bepalen van zwakke D door middel van een moleculair biologische methode B2500

587812-587823: Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode B3000

Wordt

587812-587823: Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode B5000

De diagnoseregulering 16 wordt aangepast en 17 geschrapt.

Tarieven 2021

	Codenummer		Honoraria 100%	Tegemoetkoming Ambulant		Tegemoetkoming Gehospitaliseerd		
	AMB	HOS		Recht hebben den met voorkeurregel ing	Recht hebben den zonder voorkeurregel ing	Recht hebben den met voorkeurregel ing	Recht hebben den zonder voorkeurregel ing	
B = 0,044004	587790	587801	B 2500	110,01	110,01	101,33	110,01	110,01
B = 0,044004	587812	587823	B 3000	132,01	132,01	123,33	132,01	132,01
B = 0,044004	587812	587823	B 5000	220,02	220,02	211,34	220,02	220,02

Budgettaire impact

Verstrekkingen	Uitgaven			Gevallen		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
587790 - 587801	60.524,45	55.074,61	55.879,50	595	538	540
587812 - 587823	7.722,50	14.981,93	14.903,27	62	119	117
Totaal	68.246,95	70.056,54	70.782,77	657	657	657

Er worden jaarlijks 657 verstrekkingen van beide prestaties samen aangerekend. Er zal echter een lichte toename van het aantal gevallen zijn tot 800. Demeerkost voor dit voorstel bedraagt **102 duizend euro**.

Verstrekkingen	Gevallen	Honorarium	Impact in EUR
587790 - 587801	-558	110,01	-61.385,58
587812 - 587823	-99	132,01	-13.068,99
<i>Subtotaal</i>	<i>-657</i>		<i>-74.454,57</i>
587812 - 587823	800	220,02	176.016,00
<i>Subtotaal</i>	<i>800</i>		<i>176.016,00</i>
TOTAAL	143		101.561,43

2. Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode:

Er worden nieuwe indicaties toegevoegd in diagnoseregel 15 bij de verstrekking 587775-587786:

587775-587786 : Bepalen van andere erythrocyten antigenen dan ABO en Rh door middel van een moleculair biologische methode, minimum 14 antigenen B4500

Tarieven 2021

Codenummer	AMB	HOS	Honoraria 100%	Tegemoetkoming Ambulant		Tegemoetkoming Gehospitaliseerd	
				Recht hebben den met voorkeurregeling	Recht hebben den zonder voorkeurregeling	Recht hebben den met voorkeurregeling	Recht hebben den zonder voorkeurregeling
B = 0,044004	587775	587786	B 4500 198,02	198,02	189,34	198,02	198,02

Budgettaire impact

Verstrekkingen	Uitgaven			Gevallen		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
587775 - 587786	175.520,45	188.979,70	195.441,56	925	991	1016

Deze aanpassing zal leiden tot 700 extra gevallen en zo bedraagt de maximale meerkost **139 duizend euro**.

3. Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode:

Er wordt een nieuwe verstrekking gecreëerd voor de identificatie van een variant van RHCE gen bij specifieke indicaties door middel van een moleculaire biologische methode.

A1 - H1: Identificatie van een variant RHCE gen door middel van een moleculair biologische methode
B5000

Tarieven 2021

	Codenummer		Honoraria 100%	Tegemoetkoming Ambulant		Tegemoetkoming Gehospitaliseerd		
	AMB	HOS		Recht hebben den met voorkeurregel ing	Recht hebben den zonder voorkeurregel ing	Recht hebben den met voorkeurregel ing	Recht hebben den zonder voorkeurregel ing	
B = 0,044004	A1	H1	B 5000	220,02	220,02	211,34	220,02	220,02

Budgettaire impact

Het aantal moleculaire testen wordt geraamd op ongeveer 300 per jaar. Deze aanpassing zal leiden tot een maximale meerkost **66 duizend euro**.

Conclusie

Het voorstel leidt tot een totale **meerkost van 307 duizend euro** op jaarbasis. Dit kadert binnen het beschikbare budget dat vrijgemaakt wordt door het voorstel met betrekking het doseren van ureum.

Wijziging van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen – ontwerpen van koninklijk besluit + ontwerpovereenkomst	In 000 EUR
Artikelen 3 en artikel 24 - Klinische biologie – Dosereren van ureum	-4.541
Artikelen 24, § 1, en 24bis, § 1 – Klinische biologie - PCR-Stamceltransplantatie	1.095
Artikel 33bis, § 1 – Genetische onderzoeken - Moleculaire biologische testen op menselijk genetisch materiaal (ILL IGHV)	84
Ontwerpovereenkomst tussen het Verzekeringscomité van de Dienst voor Geneeskundige Verzorging van het RIZIV en het Laboratorium voor Moleculaire Hematologie van het UZ Brussel met het oog op de bepaling van de "minimale restziekte" ("minimal residual disease", MRD) in het kader van de behandeling van acute lymfatische leukemie ("ALL") bij kinderen en volwassenen via PCR- en NGS-technieken	257
S/totaal reeds voorgesteld op CBC	-3.105
Artikel 24: sFltp-1/PIGF	635
Artikel 24bis: PCR brede respiratoire panels	1.968
Artikel 24: diverse wijzigingen	182
Artikel 33bis: diverse wijzigingen	307
S/totaal	-13
Artikelen 3 en artikel 24 -Klinische biologie - Cumulverbod CRP – bezinkingsnelheid	-481
SALDO	494
Totaal	0