

AANVRAAG VAN LABORATORIUMTESTS DOOR HUISARTSEN

Gevalideerd door CEBAM in maart 2011

M. AVONTS, H. CLOETENS, C. LEYNS, N. DELVAUX, N. DEKKER, A. DEMULDER, A. DE SUTTER, M. GOOSSENS,
P. LEYSEN, H. PHILIPS, N. VAN DE VYVER, P. VAN ROYEN, A. VERSTRAETE, J. MICHELS

OMSCHRIJVING

Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, De Sutter A, Goossens M, Leysen P, Philips H, Van de Vyver N, Van Royen P, Verstraete A en Michels J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. *Huisarts Nu* 2011;40:S1-S55.

AUTEURS

M. Avonts, huisarts te Antwerpen, praktijkassistent Vaardighedenteam Geneeskunde, Universiteit Antwerpen;
H. Cloetens, huisarts te Brugge, projectmedewerker Commissie Aanbevelingen;
C. Leyns, huisarts WGC De Vlier Sint-Niklaas, en verbonden aan de Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Ugent;
N. Delvaux, huisarts te Lissewege, projectmedewerker Commissie Aanbevelingen;
N. Dekker, huisarts te Borgerhout, verbonden aan het Instituut voor Tropische Geneeskunde, projectmedewerker Commissie Aanbevelingen;
A. Demulder, kliniekhoofd aan het Brugmann ziekenhuis te Brussel;
A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Ugent;
M. Goossens, projectmedewerker Commissie Aanbevelingen Domus Medica;
P. Leysen, verbonden aan de vakgroep ELIZA, Universiteit Antwerpen, projectmedewerker Commissie Aanbevelingen;

H. Philips, verbonden aan de vakgroep ELIZA, Universiteit Antwerpen, voorzitter Commissie Aanbevelingen;
N. Van de Vyver, huisarts te Antwerpen, medewerker Domus Medica;
P. Van Royen, huisarts te Antwerpen, verbonden aan de vakgroep ELIZA, Universiteit Antwerpen, covoorzitter Commissie Aanbevelingen;
A. Verstraete, verbonden aan de vakgroep klinische biologie, microbiologie en immunologie, Ugent;
J. Michels, huisarts te Tielt en senior richtlijnontwikkelaar.
Met medewerking van: L. Seuntjens, V. Verhoeven en J. Wens

INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Aanbevelingen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat de huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

INLEIDING

Motivatatie voor de aanbeveling

Het laatste decennium blijken huisartsen aanzienlijk meer labobepalingen aan te vragen ¹. Een prospectieve studie uit 2007 ² stelt terecht vast dat huisartsen over een veelheid aan laboratoriumtests beschikken, en dat het voor hen niet altijd eenvoudig is om er hun weg in te vinden, en te weten welke test voor welke situatie het best geschikt is. De reden om bepaalde laboratoriumtests aan te vragen blijkt bovendien vaak niet te stroken met de wetenschappelijke bewijzen die hiervoor zijn (zie tabel 1). Daarnaast is er de patiënt die negatieve gevolgen kan ondervinden van verkeerde of onnodige

labobepalingen. Zo geven vals-positieve resultaten aanleiding tot bijkomende tests en/of overbodige behandelingen, en tot ongerustheid bij de patiënt. Onnodige bepalingen kunnen leiden tot een lagere patiëntentevredenheid, terwijl de patiënt door onterecht niet aangevraagde tests verstoken blijft van optimale zorg. De studie besluit dat het meer rationeel aanvragen van labobepalingen een positieve invloed zou kunnen hebben op de totale kostprijs van de ziekteverzekering, én belangrijker nog, kan bijdragen tot een betere patiëntenzorg. De nood aan onafhankelijke, wetenschappelijk betrouwbare en gemakkelijk toegankelijke informatie over het gepaste gebruik van laboratoriumtests is dus zeer groot.

Disclaimer Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie. De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

Eigen aan de huisartsgeneeskunde is de lage prevalentie van ernstige aandoeningen in vergelijking met het ziekenhuis. De prevalentie is van groot belang voor de voorspellende waarde van diagnostische tests. De positief voorspellende waarde van een test drukt uit hoe groot de kans is dat bij een gestoorde test de patiënt werkelijk de ziekte heeft, terwijl de negatief voorspellende waarde uitdrukt hoe groot de kans is dat bij een negatieve test de patiënt werkelijk niet ziek is. In een populatie met lage prevalenties is de positief voorspellende waarde van een test lager en de negatief voorspellende waarde hoger. Het is met andere woorden in de huisartspraktijk gemakkelijker om met diagnostische tests een aandoening uit te sluiten dan aan te tonen³. Ander belangrijk gegeven in de huisartspraktijk is de manier waarop men de referentiewaarden bepaalt. Voor sommige tests gebeurt dit via statistische methoden, waarbij de vooropgestelde waarden gelden voor een groot deel van de gezonde bevolking (bijvoorbeeld 95% of 97,5%). Dit wil zeggen dat deze waarden bij een klein deel van de gezonde bevolking niet van toepassing zijn, met vals-positieven tot gevolg⁴. Al deze redenen nopen ons tot het maken van een evidence-based richtlijn voor de huisarts.

Doel van de aanbeveling

Met deze aanbeveling willen we de huisarts begeleiden bij het rationeel aanvragen van laboratoriumtests. De aanbeveling dient als leidraad om op een onafhankelijke en wetenschappelijk onderbouwde manier laboratoriumtests aan te vragen bij screening, diagnostiek, behandeling en follow-up (zowel van de ziekte zelf als van de behandeling) van een aandoening. Bij een patiënt met meerdere aandoeningen zal de huisarts een combinatie van laboratoriumtests moeten aanvragen. We geven ook adviezen over de preanalytische vereisten en achtergrondinformatie bij de reglementering ter zake. Specialistische labo-aanvragen vallen buiten het bestek van deze aanbeveling.

Deze aanbeveling behandelt het aanvragen van labobepalingen bij cardiovasculair risico (globaal, hypertensie), diabetes, obesitas, leverlijden, zwangerschap/preconceptie, moeheid, nierinsufficiëntie, seksueel overdraagbare aandoeningen,

schildklierlijden en behandeling met orale anticoagulantia. De aanbeveling is geen naslagwerk, maar een werkdocument. De nadruk ligt dus eerder op het gebruiksgemak dan op het leesgemak. We hopen hiermee de implementatie van de geformuleerde aanbevelingen te bevorderen.

Patiëntenpopulatie en setting

Deze aanbeveling is van toepassing op volwassen patiënten die door de huisarts worden verzorgd.

Informed consent

Sedert 2002 is in België de wet betreffende de rechten van de patiënt van kracht⁶. Deze wet stelt dat elke patiënt het recht heeft om 'geïnformeerd, voorafgaandelijk en vrij toe te stemmen in iedere tussenkomst van de beoefenaar'. Dit betekent dus dat hij vóór een bloedonderzoek het recht heeft om geïnformeerd te worden en zijn toestemming moet geven. De informatieverstrekking is zo volledig, begrijpelijk en specifiek mogelijk. De toestemming van de patiënt hoeft niet uitdrukkelijk te zijn, kan mondeling zijn of afgeleid worden uit zijn gedragingen. Zie patiëntenfolder, blz 78.

Honorarium klinische biologie voor ambulante zorgen

Het rationeel aanvragen van labobepalingen heeft ook financiële implicaties. Het is voordelig voor de patiënt en het Riziv en niet noodzakelijk financieel nadelig voor de laboratoria. Zo betaalt de patiënt geen remgeld als de waarde van de gevraagde analyses onder een bepaalde grens blijft⁷. Voor de laboratoria zijn de kosten, dankzij de huidige gemengde financieringsvorm, niet zozeer afhankelijk van het aantal tests, maar eerder van het forfait. Belangrijk om weten is dat er een aantal diagnostische en cumulregels bestaan. Zo betaalt het Riziv bijvoorbeeld slechts twee schildkliertests terug, tenzij één van deze waarden gestoord is. In dat geval kan ook een derde labobepaling worden terugbetaald. Een ander voorbeeld is de terugbetaling van een HbA1c-bepaling, enkel mogelijk bij diabetici.

Tabel 1: Redenen om laboratoriumtests aan te vragen, en vergelijking met de richtlijnen⁵.

	Aanvragen (N)	Aanvragen met 1 reden (%)	Aanvragen met bijkomende redenen (%)	Aantal tests N (SD)	Aanbevolen tests (n)	Niet aanbevolen tests (%)	Ongepaste tests (%)
Algemene check-up/preventie	155	16	54% follow-up 25% vraag patiënt 10% diagnostisch	21,0 (6,1)	6-14	46,0	38,0
Diabetes niet-insulinedependent	205	17	76% follow-up 11% diagnostisch 12% therapeutische monitoring	13,5 (9,2)	9-18	62,1	39,8
Hypertensie	184	11	76% follow-up 17% diagnostisch 7% therapeutische monitoring	17,2 (8,1)	8-12	66,0	59,6
Zwakte/algemene moeheid	121	0	25% follow-up 54% diagnostisch 10% vraag patiënt	19,0 (6,9)	6	74,0	44,0

AANBEVELING

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

CARDIOVASCULAIR RISICO (GLOBAAL, HYPERTENSIE)

Inleiding

Het risico op hart- en vaatziekten wordt bepaald door de effecten van de aanwezige risicofactoren. De intensiteit van de behandeling is afhankelijk van de grootte van het risico om binnen de 10 jaar slachtoffer te worden van een fatale cardiovasculaire gebeurtenis. Sommige patiënten lopen sowieso een groter risico, met name personen met diabetes type 1 en 2, en personen die al een cardiovasculaire gebeurtenis hebben doorgemaakt. Om het absolute risico op hart- en vaatziekten te kennen van alle andere patiënten, maakt de huisarts een inventaris op van de risicofactoren. Laboratoriumonderzoeken kunnen dan nodig zijn. Ook voor de follow-up van de medicamenteuze behandeling van hoogrisicopatiënten is informatie nodig uit bloedafnames en/of urineonderzoek.

Klinische vragen

- Welke labobepalingen (bij wie) om het cardiovasculaire risico te bepalen?
- Welke labobepalingen bij medicamenteuze verlaging van het cardiovasculaire risico?
 - personen behandeld met statines
 - personen behandeld met bloeddrukverlagende medicatie
- Welke labobepalingen om secundaire hypertensie op te sporen?
- Welke labobepalingen om hypertensiegebonden orgaanschade op te sporen?
- Welke labobepalingen in de opvolging van ongecompliceerde hypertensie?
- Welke labobepalingen in de opvolging van gecompliceerde hypertensie?

Welke labobepalingen (bij wie) om het cardio-vasculaire risico te bepalen?

Aanbevelingen

- Bepaal totaal cholesterol/HDL-ratio bij alle patiënten ouder dan 50 jaar, en bij patiënten jonger dan 50 jaar (GRADE 1B) met:
 - verhoogde bloeddruk (systolisch ≥ 140 mmHg of diastolisch ≥ 90) of die bloeddrukverlagende medicatie gebruiken;
 - familiale voorgeschiedenis van vroegtijdig ischemisch incident;
 - heterozygote familiale hypercholesterolemie.
- Een bepaling van totaal cholesterol/HDL ratio is **niet nodig** bij patiënten met een toch al manifest verhoogd risico, met name:
 - gedocumenteerde cardiovasculaire antecedenten;
 - diabetes type 1;
 - diabetes type 2 én bijkomende risicofactoren (verhoogde bloeddruk, microalbuminurie, hypertensie, roken en familiaal ischemisch event) of ouder dan 50 jaar.
- Bepaal microalbuminurie bij patiënten met diabetes type 2 (GRADE 1B).

Toelichting

Om het cardiovasculaire risico van de patiënt te bepalen, bevelen we het gebruik van de SCORE-risicotabellen aan, behalve bij sommige patiënten met comorbiditeit, die sowieso een hoog risico hebben. Dit zijn patiënten met gedocumenteerde cardiovasculaire antecedenten, patiënten met diabetes type 1, en patiënten met diabetes type 2, met bijkomende risicofactoren (waaronder microalbuminurie) of ouder dan 50 jaar.

De SCORE-tabel baseert zich op vijf risicofactoren (leeftijd, bloeddruk, rookstatus, cholesterol/HDL-ratio, geslacht) om het absolute tienjaarsrisico op een fatale cardiovasculaire gebeurtenis in te schatten.

Omdat een eerste cardiovasculaire gebeurtenis ook al op jonge leeftijd kan voorkomen, bevelen we aan om het risicoprofiel van de patiënt vanaf 40 jaar op te stellen aan de hand van anamnese (familiale voorgeschiedenis en rookstatus) en bloeddrukmeting.

Een bloedafname en cholesterolbepaling zijn enkel nodig bij een positieve familiale voorgeschiedenis of verhoogde bloeddruk ($>140/90$ mmHg). Vanaf 50 jaar wordt het risicoprofiel steeds vervolledigd met een cholesterolbepaling (totaal cholesterol/HDL-cholesterol).

Bloedafname om het globale cardiovasculaire risico te bepalen van personen met manifest verhoogd risico is uiteraard niet zinvol, maar is wel nodig in de opvolging van hun medicamenteuze therapie.

Om het risicoprofiel van personen met diabetes type 2 te vervolledigen, is een urinestaal met bepaling van microalbuminurie nodig.

De ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol drukt in één risicoschatter de tegengestelde effecten van LDL-cholesterol (risicoverhogend) en HDL-cholesterol (risicoverlagend) uit op het ontstaan van hart- en vaatziekten (HVZ) uit. De patiënt hoeft voor deze bepalingen niet nuchter te zijn. Deze ratio wordt dan samen met bloeddruk, leeftijd, geslacht en rookgedrag in de SCORE-tabel ingebracht. De huisarts kan het risico op sterfte ten gevolge van hart- en vaatziekten binnen de tien jaar aflezen op de tabel.

Naast bovenvernoemde risicofactoren zijn er nog een aantal bijkomende risicomerkers ('qualifiers') die niet in het SCORE-model zijn opgenomen. Zijn deze aanwezig, dan is het risico van de patiënt groter dan wat de SCORE-tabel aangeeft. Zo worden hoge triglyceridewaarden als een 'qualifier' beschouwd⁸. Verhoogde triglyceridewaarden (>200 mg/dl) worden in de literatuur vooral in verband gebracht met een verhoging van het cardiovasculaire risico bij vrouwen. Hoe hoog dit risico is, is moeilijk te kwantificeren.

Hoewel hun klinische meerwaarde niet duidelijk is, lijken enkele biomerkers een toegevoegde waarde te hebben: hoog-sensitief C-reactief proteïne, apolipoproteïne B, apolipoproteïne A-1, homocysteïne, nT-proBNP ... Hoe we deze meerwaarde moeten meten en vanaf welke meetwaarde we kunnen spreken van

een valabele merker, staat momenteel nog ter discussie. Men kan bovendien pas van een onafhankelijke risicofactor spreken, na correctie voor de overige risicofactoren, wat in studies vaak niet haalbaar is of onvoldoende is nagegaan ⁹.

Uit observationeel onderzoek blijkt dat de ratio totaalcholesterol/HDL-cholesterol de meest geschikte maat is om het risico op coronaire hartziekten in te schatten bij personen zonder klinische manifestatie van hart- en vaatziekten ¹⁰.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de aanbeveling Globaal Cardiovasculair risicobeheer ¹¹ en op het juryrapport van de consensusvergadering over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen van het Riziv van 14 mei 2009 ¹².

Welke labobepalingen bij medicamenteuze verlaging van het cardiovasculaire risico?

Aanbevelingen

Statines

- Bepaal totaal cholesterol en LDL-cholesterol vóór opstart van statines en na 3 maanden behandeling om te controleren of de streefwaarden ondertussen zijn bereikt. Zo ja, volstaat een jaarlijkse bepaling (GRADE 1C).
- Bepaal vóór opstart GGT en ALT (GPT) en herhaal na opstart bij vermoeden van levertoxiciteit (GRADE 1C).
- Bepaal creatinekinase (CK) bij klachten of symptomen die kunnen wijzen op spieraantasting (myopathie en rhabdomyolyse) en bij bepaalde risicogroepen (nierfalen, hypothyreose, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten, antecedenten van spiertoxiciteit met statine of fibraat, alcoholverslaving of patiënten ouder dan 70 jaar) (GRADE 2C).

Bloeddrukverlagende medicatie

- Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule) bij gebruik van diuretica, ACE-remmers en angiotensine-2-antagonisten (GRADE 1C).
- Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR
 - 1) vóór opstart van de behandeling;
 - 2) 1 à 2 weken na opstart;
 - 3) bij optitreren van ACE-remmers en angiotensine-2 antagogen (GRADE 2C).

Toelichting

Statines

De reden om bij statines levertests te bepalen, zijn de effecten van statines op de lever: frequente stijging van de leverenzymen en meestal reversibel of eerder uitzonderlijk acute toxische hepatitis of cholestase. Dit kan voorkomen bij patiënten met alcoholmisbruik, leverfunctiestoornissen, of bij patiënten die hepatotoxische comedicaatie nemen. Daarom zijn statines tegenaangewezen bij actieve leverziekten, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen, en bij elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde.

Wanneer onder statines klachten of symptomen optreden die kunnen wijzen op spieraantasting (myopathie en rhabdomyolyse), is het aanbevolen de creatinekinase (CK) te bepalen. Bedragen de CK-spiegels meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarden, stop dan de statines. Bepaling van de CK-spiegel bij patiënten zonder spierklachten is niet zinvol, behalve bij verhoogd risico (nierfalen, hypothyreose, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten, antecedenten van spiertoxiciteit met een statine of een fibraat, alcoholverslaving of patiënten ouder dan 70 jaar). Bepaal in deze gevallen de CK-spiegel vóór opstart van statines ¹³.

Bloeddrukverlagende medicatie

Omdat diuretica, angiotensine-2-antagonisten en ACE-remmers wijzigingen van de kaliëmie kunnen veroorzaken (hypo- of hyperkaliëmie), wordt vóór opstart van de behandeling kaliëmie bepaald. Bij gebruik van ACE-remmers is een kaliëmiestijging tot 5,5 mmol/L aanvaardbaar ¹⁴.

Bij bejaarden, diabetespatiënten, patiënten met nierfunctiestoornissen en patiënten die kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers nemen, wordt de kaliëmie één week na de start van de behandeling bepaald.

Bij opstarten van ACE-remmers en angiotensine-2-antagonisten wordt het serumcreatinine met eGFR volgens de MDRD-formule bepaald, omdat deze middelen bij patiënten met geactiveerd renineangiotensinealdosteronesysteem (hartdecompensatie, levercirrose met ascites) en patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie, een achteruitgang van de nierfunctie kunnen veroorzaken. Een stijging van 50% serumcreatinine is aanvaardbaar.

Basis voor de aanbeveling

Statines

De richtlijnen m.b.t. de opstart en opvolging van een statinebehandeling stroken met de gegevens van de Folia Pharmacotherapeutica, de richtlijnen van de NHS ¹⁵, de review van Smellie ¹⁶ en de informatie beschikbaar op de website van de FDA ¹⁷.

Bloeddrukverlagende medicatie

Deze aanbeveling strookt met de Vlaamse aanbeveling Hypertensie ¹⁸, met de richtlijn van de NHS ¹⁹ en met de Folia ²⁰.

Welke labobepalingen om secundaire hypertensie op te sporen?

Aanbevelingen

Bepaal, afhankelijk van anamnese en specifiek klinisch beeld, proteïnurie, hematurie en hypokaliëmie (GRADE 2C).

Toelichting

De oppuntstelling van secundaire hypertensie gebeurt zeker in de tweede lijn. Om renovasculaire hypertensie en aandoeningen van het nierparenchym als vorm van secundaire

hypertensie te kunnen diagnosticeren, kan, als aanvulling bij de anamnese en het klinisch onderzoek, de proteïnurie, hematurie en kaliëmie worden bepaald. Bij de diagnose van hypertensie zal de huisarts tijdens de anamnese en het klinisch onderzoek ook nagaan of er argumenten zijn voor andere, meer zeldzame vormen van secundaire hypertensie, zoals hypo- en hyperthyreoïdie, Cushingsyndroom, ziekte van Conn of primair hyperaldosteronisme en feochromocytoom. Hiervoor vindt de arts het misschien aangewezen om natriëmie, kaliëmie of schildkliertests in eigen beheer te bepalen.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met die van de Vlaamse aanbeveling Hypertensie ²¹.

Welke labobepalingen om hypertensiegebonden orgaanschade op te sporen?

Aanbevelingen

- Bepaal nuchtere glykemie, serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule) en totaal cholesterol/HDL-ratio (GRADE 1C).
- Spoor proteïnurie en hematurie op.

Toelichting

Glykemie en totaal cholesterol/HDL-ratio helpen de huisarts om bij de diagnose van hypertensie het globale cardiovasculaire profiel van de patiënt te bepalen.

Het is belangrijk om bij hypertensieve patiënten te screenen naar nierinsufficiëntie. Een gedaalde eGFR wordt immers in verband gebracht met een verhoogde mortaliteit, meer cardiovasculaire gebeurtenissen en meer hospitalisaties, ongeacht de gekende risicofactoren voor mortaliteit, de voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of de aanwezigheid van proteïnurie ²².

Naast screening naar nierinsufficiëntie wordt een urinestick-test voor proteïnurie en hematurie aanbevolen om renovasculaire hypertensie of aandoeningen van het nierparenchym op te sporen.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met die van de Vlaamse aanbevelingen Hypertensie ²³ en Globaal cardiovasculair risico-beheer ²⁴. Een zoektocht in de literatuur bracht geen nieuw wetenschappelijk bewijs aan het licht voor het gebruik van andere mogelijke indicatoren om orgaanschade in de eerste lijn zorg op te sporen.

Welke labobepalingen in de opvolging van ongecompliceerde hypertensie?

Aanbevelingen

- Bepaal jaarlijks serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule).

- Schat jaarlijks het globale cardiovasculaire risico (totaal cholesterol/HDL-ratio).
- Bepaal proteïnen en microalbuminurie bij comorbiditeit of alarmtekens (GRADE 2C).

Toelichting

Jaarlijkse inschatting van het cardiovasculaire risico is aangewezen, zodat de globale aanpak opnieuw kan worden geëvalueerd volgens het cardiovasculair risicoprofiel op dat moment ²⁵. Jaarlijkse bepaling van serumcreatinine met eGFR kadert in de opvolging van de nierfunctie. Het urineonderzoek (proteïnen, microalbuminurie) wordt enkel uitgevoerd bij vermoeden (in geval van oedemen, hematurie, dyspnee) van nierziekten. Dit strookt met het RIZIV - consensusrapport ter zake.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling strookt met de Vlaamse aanbeveling Hypertensie ²⁶.

Welke labobepalingen in de opvolging van gecompliceerde hypertensie?

Aanbevelingen

- Bepaal bij hypertensiepatiënten met *niet-diabetische nierziekten* (GRADE 2C):
 - serumcreatinine met eGFR, kalium, nuchtere glykemie, totaal cholesterol/HDL-ratio (frequentie afhankelijk van klaring);
 - tweemaal per jaar proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio op ochtendurine.
- Bepaal bij hypertensiepatiënten met *diabetes mellitus type 2* (GRADE 2B) jaarlijks glykemie, totaal cholesterol/HDL-ratio en microalbuminurie.
- Bepaal bij hypertensiepatiënten met *coronair lijden* jaarlijks glykemie, totaal cholesterol/HDL-ratio (GRADE 2C).

Toelichting

Hypertensie kan leiden tot niet-diabetische nierziekten. De opvolging is nuttig omdat een achteruitgang van de nierfunctie in vroegtijdig stadium afgeremd kan worden door een strikte bloeddrukcontrole en aangepaste medicatie (ACE-remmers). De frequentie van de uit te voeren bloedonderzoeken is afhankelijk van de klaring:

- 2x per jaar bij klaring >50 ml/min
- 3x per jaar bij klaring 50-30 ml/min
- 4x per jaar bij klaring 30-20 ml/min
- 6x per jaar bij klaring <20 ml/min

Bij patiënten met diabetes type 2 wordt jaarlijks een evaluatie van het cardiovasculaire risico gemaakt en de microalbuminurie bepaald.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbeveling strookt met de Vlaamse aanbevelingen Hypertensie ²⁷ en Diabetes mellitus type 2 ²⁸, en het juryrapport van de consensusconferentie van het Riziv van mei 2006 ²⁹.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

DIABETES MELLITUS TYPE 2

Klinische vragen

- Wanneer en bij wie screenen naar diabetes?
- Welke labobepalingen om naar diabetes te screenen?
- Welke labobepalingen om de diagnose van diabetes te stellen?
- Welke diagnostische criteria om de diagnose van diabetes te stellen?
- Welke labobepalingen om nefropathie op te sporen?
- Welke labobepalingen in de opvolging van het cardiovasculaire risico bij diabetes?
- Welke labobepalingen vóór opstart van diabetesmedicatie?
- Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van diabetes?

Wanneer en bij wie screenen naar diabetes?

Aanbevelingen

- Screen naar diabetes bij (GRADE 1C):
 - alle 65-plussers;
 - 18- tot 45-jarigen:
 - met voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes of
 - met voorgeschiedenis van stresshyperglykemie naar aanleiding van een interventie of ziekenhuisopname of
 - als voldaan is aan twee van volgende voorwaarden:
 - ooit bevallen van een baby van $\geq 4,5$ kg,
 - diabetes bij eerstegraadsverwanten,
 - BMI ≥ 25 kg/m²,
 - buikomtrek van >88 cm (vrouwen) of >102 cm (mannen).
 - chronische corticoïden- of antihypertensiebehandeling.
 - 45- tot 64-jarigen, als voldaan is aan één enkele van bovenstaande voorwaarden.
- De herhalingsfrequentie van screening hangt af van de glykemiewaarde (GRADE 2C):
 - om de drie jaar bij normale glykemie (<100 mg/dl);
 - jaarlijks bij gestoorde nuchtere glykemie ($100-126$ mg/dl);
 - jaarlijks bij voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes;
 - bij stresshyperglykemie (>126 mg/dl nuchter bij medische stress zoals infectie, trauma, chirurgie, farmaca), controleer opnieuw buiten de acute periode, daarna jaarlijks;
 - 65-plussers worden jaarlijks gescreend, onafhankelijk van de gevonden glykemie waarde.

Toelichting

Screening van de hele bevolking wordt wegens de ongunstige kosten-batenverhouding ³⁰ niet aanbevolen. Vroegtijdige opsporing van diabetes bij alle 65-plussers gebeurt onafhankelijk van de gevonden glykemiewaarde op jaarlijkse basis. De leeftijd wordt hier gezien als belangrijke risicofactor, vooral omdat de prevalentie van diabetes mellitus type II op die leeftijd al aanzienlijk is ³¹.

Basis voor de aanbeveling

Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) heeft in 2002 een Belgische consensus ³² uitgebracht over screening naar diabetes type 2. Deze kwam tot stand na een literatuuronderzoek en discussie met experts uit Vlaanderen (VDV, WVVH) en Wallonië (ABD, SSMG). Deze consensus werd niet getest op validiteit, maar door de auteurs van de aanbeveling 'Diabetes mellitus type 2' wel als erg waardevol beoordeeld. De besluiten hiervan werden hier overgenomen. Ook de herhalingsfrequentie voor screening op diabetes is gebaseerd op consensus.

Welke labobepalingen om naar diabetes te screenen?

Aanbevelingen

Bepaal nuchtere glykemie op een veneus bloedstaal. Het bepalen van HbA1c is een alternatief (GRADE 1B).

Toelichting

Nuchter betekent hier dat de patiënt minstens acht uur vóór de laboratoriumtest niets meer heeft gegeten of gedronken (behalve water).

Bij de meting van een *niet-nuchtere glykemie* is er een grote twijfelzone: het resultaat is immers afhankelijk van hoe lang na de maaltijd wordt gemeten, van de hoeveelheid en de samenstelling van de voeding, en van de snelheid van de maaglediging.

Screening door middel van een *glucosemeter* wordt afgeraden. De meter heeft een foutenmarge van 15-20% en geeft dus enkel een betrouwbaar screeningsresultaat bij duidelijk hoge of lage waarden. Bovendien zijn niet alle meters op dezelfde manier geijkt (sommige op plasma, andere op vol bloed).

Bepaling van *glucosurie* wordt als screeningswijze niet aanbevolen wegens de lage sensitiviteit (van 21% tot 64%), waardoor veel diagnosen worden gemist. Bij toevallig vaststellen van glucosurie volgt een diagnostische glykemiebepaling.

Ook *HbA1c* is een geschikte laboratoriumtest voor screening. Er bestaan goede standaardiseringsprocedures ³³ en het is makkelijk in gebruik (niet nuchter zijn) ³⁴. Voor de 'diagnose' van diabetes wordt HbA1c bij ons echter niet terugbetaald.

Een *orale glucosetolerantietest* (OGTT) is niet zinvol in de klinische praktijk omdat de test omslachtig is, onder strikt gestandaardiseerde voorwaarden moet gebeuren en weinig reproduceerbaar is. De OGTT wordt wel gebruikt voor de diagnostiek van zwangerschapsdiabetes.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbeveling Diabetes Mellitus ³⁵.

Welke labobepalingen om de diagnose van diabetes te stellen?

Aanbevelingen

Bepaal nuchtere glykemie op veneus bloed. Het bepalen van HbA1c is een alternatief (GRADE 1B).

Toelichting

Er zijn belangrijke voordelen verbonden aan het gebruik van HbA1c om diabetes te diagnosticeren, onder andere dat er geen nuchtere bloedafname meer nodig is. Anderzijds staat het afkappunt voor de diagnose nog ter discussie (zie klinische vraag: *Welke diagnostische criteria om de diagnose van diabetes te stellen?*). In België wordt HbA1c niet terugbetaald voor de diagnose van diabetes.

Basis voor de aanbeveling

We verwijzen naar de criteria van de American Diabetes Association (ADA) ³⁶. De ADA stelt voor om de nuchtere glykemie (= patiënt heeft minstens 8 uur voor de laboratoriumtest niets meer gegeten of gedronken, behalve water) in de klinische praktijk te bepalen op veneus plasma. De laboratoriumtest is eenvoudig uit te voeren, patiëntvriendelijk, goedkoop en vrij goed reproduceerbaar.

De ADA beveelt ook de bepaling van HbA1c aan om de diagnose van diabetes te stellen.

Welke diagnostische criteria om de diagnose van diabetes te stellen?**Aanbevelingen**

Stel de diagnose van diabetes na twee nuchtereglykemiebepalingen (op verschillende dagen) met een waarde van ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).

Toelichting

Een meting van <100 mg/dL is normaal. Een meting tussen 100 en 125 mg/dL wordt gedefinieerd als een 'gestoorde nuchtere glykemie' (GNG). Een GNG verhoogt het risico om diabetes te ontwikkelen. Een nuchtere glykemie van ≥ 126 mg/dL kan al wijzen op diabetes.

Vermits de diagnose een grote impact heeft, moet een abnormale nuchtere glykemie bevestigd worden. *Twee metingen op verschillende dagen* zijn noodzakelijk om een definitieve diagnose te kunnen stellen. Bij herhaling van een waarde van ≥ 126 mg/dL is de diagnose van diabetes meteen bevestigd. Een HbA1c $\geq 6,5\%$ kan eveneens wijzen op de diagnose van diabetes. Er is echter nog wat discussie over het juiste afkappunt.

Basis voor de aanbeveling

De American Diabetes Association (ADA) houdt het afkappunt voor de diagnose van diabetes op HbA1c $\geq 6,5\%$ ³⁷. Door deze test als diagnosemiddel te gebruiken, zou in de Amerikaanse populatie 97,7% correct met diabetes gediagnosticeerd worden; 0,5% van de Amerikaanse volwassenen had bij een HbA1c van $\geq 6,5\%$, een nuchtere glucose van <126 mg/dL, terwijl 1,8% van de bevolking een HbA1c-waarde had $<6,5\%$ met een nuchtere glucose ≥ 126 mg/dL ³⁸.

Anderzijds werd bij screening van een 'gezonde populatie' in Nederland bijna de helft van de diabetespatiënten niet herkend bij een HbA1c-waarde $\geq 6,0\%$. De specificiteit steeg tot 100%

bij een afkapwaarde van 7,0%, wat uiteindelijk het geval was bij 12% van de nieuw ontdekte diabetespatiënten ³⁹.

Welke labobepalingen om nefropathie op te sporen?**Aanbevelingen**

- **Bepaal jaarlijks creatinine met eGFR berekend aan de hand van de MDRD-formule (GRADE 1B).**
- **Bepaal jaarlijks microalbuminurie op ochtendurine uitgedrukt per gram creatinine (GRADE 1B).**

Zie hoofdstuk Chronische nierinsufficiëntie, blz. 37.

Welke labobepalingen in de opvolging van het cardiovasculaire risico bij diabetes?**Aanbevelingen**

Bepaal jaarlijks cholesterol (totaal cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol) en triglyceriden (GRADE 1B).

Toelichting

Ook bij diabetespatiënten zijn LDL- en HDL-cholesterol onafhankelijke risicofactoren voor coronair lijden ⁴⁰. De bloedafname gebeurt *nuchter*, aangezien patiënten met diabetes een sterke postprandiale triglyceridenstijging hebben die ook de cholesterol doet toenemen ⁴¹. De bepaling verandert geenszins het beleid om statines op te starten, zelfs niet bij normale lipidenwaarden, maar is wel belangrijk in de opvolging van het cardiovasculaire risico.

Het SCORE-instrument voldoet niet om bij diabetes type 2 een juiste inschatting te maken van het cardiovasculaire risico. Hiervoor dient gebruik te worden gemaakt van de UKPDS risk engine ⁴². De risk engine houdt enkel rekening met de ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol en maakt geen gebruik van LDL-cholesterol.

Welke labobepalingen vóór opstart van diabetesmedicatie?**Aanbevelingen**

- **Bereken de eGFR vóór de opstart van metformine (GRADE 2C).**
- **Bereken de eGFR vóór de opstart van sulfonyleurea (GRADE 2C).**

Toelichting

Bij nierinsufficiëntie is er een verhoogd, maar beperkt gevaar op het ontstaan van lactaatacidose bij inname van metformine. Sulfonyleurea kunnen door de verminderde excretie bij nierinsufficiëntie via verhoging van de serumconcentratie aanleiding geven tot hypoglykemie. Sulfonyleurea kunnen uitzonderlijk hematologische afwijkingen veroorzaken. Een bepaling van een perifeer bloedbeeld vooraf is echter niet nodig.

Voor het bepalen van levertests bij statines, zie blz. 12.

Voor het bepalen van kalium en serumcreatinine met eGFR bij opstart ACE-inhibitoren, zie blz. 13.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met die van de hoofdstukken 'Labobepalingen in kader van nierinsufficiëntie' (zie blz. 37) en 'Labobepalingen in kader van cardiovasculair risicobeheer' (zie blz. 10), en zijn consistent met wat het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) stelt.

Welke labobepalingen (en hoe vaak) in de opvolging van diabetes?**Aanbevelingen**

- Bepaal om de drie maanden nuchtere glykemie en HbA1c (GRADE 2C).
- Bepaal jaarlijks cholesterol (totaal, HDL + berekend), triglyceriden, microalbuminurie en creatinine met eGFR (GRADE 2C).

Toelichting

De reductie van hyperglykemie wordt het best gecontroleerd aan de hand van de HbA1c-waarde. HbA1c is een reactieproduct van glucose en hemoglobine dat in het vaatstelsel

gevormd wordt en weerspiegelt de gemiddelde glucosewaarde gedurende de laatste zes tot acht weken. Op dit moment is de HbA1c de beste parameter voor glucosecontrole. Men streeft voor een goede instelling naar een waarde van HbA1c <7%. De behandeling wordt bijgesteld als de HbA1c ≥8% is, wat wijst op onvoldoende controle.

De bepaling van de nuchtere glucosewaarden is erg zinvol in de dagelijkse opvolging van de patiënt. Metformine helpt de nachtelijke gluconeogenese te verminderen, zodat 's ochtends lagere glucosewaarden worden genoteerd. Eens dit wordt bereikt, is het voor de patiënt makkelijker om 'betere' waarden te behouden in de loop van de dag. Hetzelfde geldt natuurlijk ook voor insulinegebruik, waarbij de nuchtere ochtendwaarde van serumglucose bepalend is voor de hoeveelheid langwerkend insuline dat 's avonds wordt toegediend.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbeveling Diabetes Mellitus type 2 ⁴³ en die van het hoofdstuk 'Labobepalingen in kader van nierinsufficiëntie' (zie blz. 37)

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

OBESITAS

Klinische vragen

- Welke labobepalingen (wanneer) om het cardiovasculaire risico bij obesitas in te schatten?
- Welke andere labobepalingen bij patiënten met obesitas?

Welke labobepalingen (wanneer) om het cardiovasculaire risico bij obesitas in te schatten?**Aanbevelingen**

Bepaal nuchtere glykemie, totaal cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden (GRADE 1B) bij patiënten met een BMI >30 of een BMI tussen 25 en 30, bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico of patiënten vanaf 45 jaar met kenmerken van metabool syndroom (GRADE 1B).

Toelichting

Bij patiënten met een BMI hoger dan 30 is een labobepaling nodig voor risico-inventarisatie. Bij patiënten met een BMI tussen 25 en 30 is een labobepaling enkel nuttig als op basis van persoonlijke of familiale anamnese of klinisch onderzoek (buik-omtrek) een verhoogd cardiovasculair risico bestaat.

Afwijkingen in totaal cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden zijn bijkomende factoren voor de diagnose van metabool syndroom bij abdominale obesitas. Bij patiënten boven de 45 jaar met kenmerken van metabool syndroom is screening naar diabetes nodig via bepaling van de nuchtere glykemie.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbevelingen Obesitas en overgewicht bij volwassenen ⁴⁴, Diabetes mellitus type 2 ⁴⁵, en Globaal cardiovasculair risicobeheer ⁴⁶.

Uit observationeel onderzoek ⁴⁷ blijkt de ratio totaal cholesterol en HDL-cholesterol de meest geschikte maat te zijn om het risico op hart- en vaatziekten in te schatten bij personen zonder klinische manifestatie van hart- en vaatziekten. Ook een verhoogd triglyceridgehalte gaat in observationeel onderzoek gepaard met een toename van hart- en vaatziekten.

Welke andere labobepalingen bij patiënten met obesitas?**Aanbevelingen**

Vraag geen andere labobepalingen aan, tenzij bij suggestieve klachten of tekenen (moeheid, lethargie, spierklachten ...), of na bariatrische chirurgie (GRADE 2C).

Toelichting

Endocrinologische tests zijn niet nodig, tenzij er naast de obesitas klinische argumenten zijn (moeheid, lethargie, spierklachten ...) om aan een secundaire endocrinologische oorzaak te denken.

Een algemene screening van alle obesitaspatiënten op TSH (Thyroid Stimulerend Hormoon) is evenmin nodig.

Het systematisch nakijken van het effect van de obesitas op het organisme (hyperuricemie, leversteatose ...) heeft volgens de internationale literatuur en richtlijnen geen zin, tenzij hiervoor specifieke klinische argumenten zijn.

Enkel na bariatrische chirurgie is een follow-up nuttig, met bepaling van het volledig bloedbeeld, calcium, magnesium, fosfaat en albumine ⁴⁸.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbeveling Obesitas ⁴⁹. Andere internationale richtlijnen, zoals die van SIGN en NICE ⁵⁰ geven dezelfde aanbevelingen.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

LEVERLIJDEN

Klinische vragen

- Wanneer screenen naar leveraandoeningen?
- Welke labobepalingen om naar leveraandoeningen te screenen?
- Welke labobepalingen bij een verhoogd ALT?

Wanneer screenen naar leveraandoeningen?**Aanbevelingen**

- **Screen:**
 - bij specifieke tekenen van een acute of chronische leveraandoening (GRADE 1B);
 - bij langdurige moeheid en/of algemene malaise die een leveraandoening doen vermoeden (GRADE 1C).
- Screen, zelfs zonder tekenen van een leveraandoening, in geval van:
 - risico op virushepatitis door seksueel risicogedrag (GRADE 2C), intraveneus druggebruik (GRADE 2B), bloedtransfusie vóór 1992 (GRADE 2C), prikaccident (GRADE 1C);
 - voorziene langdurige inname van statines en potentieel hepatotoxische medicatie zoals azoles (GRADE 2C).

Toelichting

Omdat de incidentie en prevalentie van leveraandoeningen in de huisartspraktijk laag is, is een systematische en veralgemeende screening naar leverpathologie niet zinvol en bevelen we case-findingscreening aan ⁵¹.

Case-finding bij specifieke klachten

Screen naar leverlijden bij patiënten met specifieke klachten of symptomen die gerelateerd zijn aan leverlijden, zoals:

- icterus, uitgesproken pijnklachten van het rechterhypochondrium, ontkleurde stoelgang;
- stigmata van chronisch leverlijden zoals spider angiomata, palmar erytheem, gynaecomastie, testiculaire atrofie, encefalopathie, ascites, acute gastro-intestinale bloeding, coagulopathie, spieratrofie;
- vergrote lever die niet kan worden toegeschreven aan hartfalen.

Case-finding bij aspecifieke klachten én verhoogd risico

Screen naar leverlijden bij patiënten met aspecifieke klachten of symptomen én risico op leverlijden:

- Klachten/symptomen: anorexie, koorts, gastro-intestinale klachten, moeheid;
- Risico op leverlijden:
 - (Gezins)contacten met besmette personen (hepatitis A);
 - Reizigers naar endemische gebieden (hepatitis A);
 - Personen met een beroepsrisico, bijvoorbeeld rioolwerkers (hepatitis A);
 - Personen afkomstig uit hoogendemische gebieden (hepatitis B en C);

- Personen met een positieve familieanamnese voor chronische hepatitis, hepatocellulair carcinoom (hepatitis B en C);
- Niet-steriele ingrepen (waarbij de huid doorboord wordt) in een middel- of hoogendemisch gebied (hepatitis B en C).

Case-finding bij afwezigheid van klachten, maar verhoogd risico

Screen naar leverlijden bij patiënten zonder klachten of symptomen, maar met een verhoogd risico op leverlijden.

Omwille van een verhoogd risico op virale hepatitis wordt naar leverlijden gescreend bij patiënten:

- die vóór 1992 bloed, bloedproducten, weefsels of organen kregen toegediend (hepatitis C);
- die minstens eenmalig intraveneus drugs hebben gebruikt (hepatitis C, B);
- met seksueel risicogedrag of aanwezigheid van een andere seksueel overdraagbare infectie (hepatitis B) ⁵²;
- na een prikaccident ⁵³.

Omwille van een verhoogd risico op niet-infectieuze aantasting van de lever met mogelijke evolutie naar cirrose wordt naar leverlijden gescreend bij:

- het gebruik van statines en potentieel hepatotoxische medicaties als anti-epileptica, isotretinoïne, tuberculostatika, azoles ... ⁵⁴ (deze zijn vaker hepatotoxisch bij langdurige inname, en daarom op te volgen; zelden kan ook een acuut toxische reactie voorkomen bij éénmalige of kortdurende inname);
- diabetes, dyslipidemie en obesitas omwille van het risico op niet-alcoholische leversteatose of steatohepatitis, de meest voorkomende leveraandoening naast virale hepatitis;
- overmatig alcoholgebruik om een beeld te hebben van de leverfunctie en als extra motivatie om de patiënt te bewegen om minder te drinken. Voor de diagnose van alcoholmisbruik is de anamnese en een vragenlijst bijvoorbeeld CAGE, AUDIT ... ⁵⁵ veel sensitiever dan een laboratoriumtest ⁵⁶.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de NHG-Standaard 'Virushepatitis en andere leveraandoeningen' ⁵⁷ en de LESA 'Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek' ⁵⁸. Uit andere wetenschappelijke literatuur ⁵⁹ blijkt echter dat screenen naar hepatitis C enkel kosteneffectief is in de groep intraveneuze druggebruikers en de groep die vóór 1992 een bloedtransfusie kreeg. Bij andere risicogroepen – bijvoorbeeld migranten uit hoogendemische gebieden, gezinsleden van personen met hepatitis C, kinderen van een seropositieve moeder enzovoort – gaat men vooral via case-finding testen op hepatitis C, als er sprake is van aanhoudende aspecifieke klachten zoals moeheid.

De aanbevelingen bij niet-virale leveraandoeningen zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de British Columbia Guidelines ⁶⁰. Hierin raadt men ook aan om te screenen bij bepaalde chronische aandoeningen zoals diabetes, die het risico op leversteatose verhogen. Deze richtlijn bevat meer aanbevelingen over niet-virale leveraandoeningen, maar komen inhoudelijk overeen met de NHG-Standaard.

Welke labobepalingen om naar leveraandoeningen te screenen?

Aanbevelingen

- Bepaal GGT en ALT (GPT) (GRADE 1C).
- Bepaal alkalische fosfatase bij patiënten met verhoogd GGT en tekenen van een acute of chronische leveraandoening (GRADE 1C) (zie hoger).
- Bepaal naast GGT en ALT ook virusserologie bij risico op een virushepatitis (GRADE 2B):
 - HbsAG bij seksueel risicogedrag (GRADE 2C);
 - Anti-HCV en HbsAG bij intraveneus druggebruik (GRADE 2B) en bij prikaccident (GRADE 1C);
 - anti-HCV bij bloedtransfusie vóór 1992 (GRADE 2C).
- Bepaal bilirubine bij twijfel over het bestaan van icterus (GRADE 1C).

Toelichting

De sensitiviteit van ALT (GPT) bij acute aandoeningen is hoog, maar de sensitiviteit bij chronische aandoeningen is onvoldoende; de sensitiviteit van GGT is hoger dan die van ALT (GPT) bij chronische aandoeningen⁶¹. Daarom bepaalt men het best beide.

Bij klachten of symptomen die kunnen wijzen op leverlijden, bepaalt men bij gestegen GGT de alkalische fosfatase. Alkalische fosfatase helpt om een onderscheid te maken tussen een cholestatische (bijvoorbeeld galstenen) en een hepatocellulaire (bijvoorbeeld leversteatose) problematiek. Alkalische fosfatase is minder sensitief, maar meer specifiek dan GGT om een cholestatische problematiek aan te tonen. Een cholestatische problematiek wordt echografisch bevestigd.

Bepaal GGT en ALT (GPT), maar ook AST (GOT)^{62,63} om alcoholische leverschade vast te stellen. Meestal is de verhouding AST (GOT) op ALT (GPT) in dat geval groter dan 1.

Bij risico op virale hepatitis met en zonder klachten en als de patiënt niet gevaccineerd is, bepaalt men meteen ook hepatitis C AL en hepatitis BsAG. Bij een chronische hepatitis fluctueert ALT (GPT) immers, en valt die vaak nog binnen de referentiewaarden, zelfs bij reeds aanzienlijke leverschade. Bepaal hepatitis A IgM meteen, ingeval de patiënt in direct contact staat met besmette personen (gezinsleden, crèche). Dit gebeurt onder toezicht van het Ministerie van Volksgezondheid.

Bepaal steeds dadelijk hepatitis C AL en hepatitis BsAG en AL bij een prikaccident wanneer de status van de bron onbekend of positief is. Zo kent men de uitgangstatus en kan, indien geïndiceerd, hepatitis B-immunoglobuline toegediend worden. Bepaal na 1 maand hepatitis C RNA en hepatitis BsAG. Is deze bepaling negatief, dan worden nog eens 3-4 maanden later HCV AL bepaald⁶⁴.

Bij icterus met normale ALT én negatieve serologie: bepaal directe en indirecte bilirubine. Overweeg niet-hepatische oorzaken, zoals hemolyse of hemolytische anemie of syn-

droom van Gilbert (bij beperkte stijging, vaak enkel aanwezig bij vasten).

Basis voor de aanbeveling

In een recente cohortstudie uit 2009 werd de superieure sensitiviteit van GGT bij chronisch leverlijden aangetoond⁶⁵. De NHG-Standaard raadt het gebruik van alkalische fosfatase bij leverlijden af, omdat deze parameter niet specifiek is voor de lever (komt ook voor in bot en placenta). Maar aangezien alkalische fosfatase meer specifiek is dan GGT om een cholestatische problematiek te bevestigen, wordt deze wel aanbevolen na een positieve GGT.

We wijken hier af van de Canadese richtlijn die als enige aanraadt eerst alkalische fosfatase aan te vragen en nadien pas GGT, en dit omdat GGT gevoeliger is en alkalische fosfatase meer specifiek.

Bij levercelbeschadiging is ALT (GPT) meer specifiek dan AST (GOT). Daarom volgen we hier de NHG-Standaard die AST (GOT) niet aanbeveelt, tenzij bij vermoeden van problematisch alcoholgebruik.

Welke labobepalingen bij een verhoogd ALT?

Aanbevelingen

- Bij ALT (GPT) van <1,5 maal de referentiewaarde:
 - zonder levergebonden klachten: bepaal opnieuw ALT (GPT) na 1 à 3 maanden. Is deze dan nog steeds verhoogd, bepaal anti-HCV en HBsAG (GRADE 1C);
 - met levergebonden klachten of risico op hepatitis B of C: bepaal anti-HCV en HBsAG (GRADE 2C).
- Bij ALT (GPT) van 1,5 tot 5 maal de referentiewaarde:
 - én risico op hepatitis A: bepaal IgM-anti-HAV (GRADE 1C);
 - én risico op hepatitis B: bepaal HBsAg (GRADE 1C). Is deze negatief, bepaal dan anti-HBc (GRADE 2C);
 - én risico op hepatitis C: bepaal anti-HCV (GRADE 1C). Is deze negatief, en is er kans op een acute infectie: bepaal dan HCV-RNA (GRADE 2C);
 - én inname van hepatotoxische medicatie (statines, azoles, ...): bepaal opnieuw ALT (GPT) 1 maand na stopzetten van de hepatotoxische medicatie (GRADE 1C);
 - én hemochromatose: bepaal % transferrinesaturatie en ferritine op een nuchter bloedstaal (GRADE 2C).
- Bij ALT (GPT) >5 maal de referentiewaarde:
 - bepaal IgM-anti-HAV, anti-HCV en HBsAg (GRADE 1C).
 - is de serologie normaal:
 - bepaal HCV RNA bij risico op acute hepatitis C-infectie (GRADE 1C);
 - bepaal CMV-, EBV-serologie (GRADE 2C).
 - bepaal ook de INR (snel afwijkend bij acute leverproblemen) (GRADE 1B).

Toelichting

ALT (GPT) <1,5 maal de referentiewaarde

Een ALT (GPT) <1,5 maal de referentiewaarde heeft soms geen klinische betekenis⁶⁶. Bij chronisch leverlijden kan

deze beperkte stijging wel belangrijk zijn. Daarom moet bij risico op chronische hepatitis B of C of bij aanhoudend licht gestegen ALT, hepatitis C AL en hepatitis BsAG aangevraagd worden. Meer dan een kwart van de patiënten met een hepatitis C-infectie is zich niet bewust van een gelopen risico, bijvoorbeeld eenmalig intraveneus druggebruik meer dan 20 jaar geleden.

ALT (GPT) van 1,5 tot 5 maal de referentiewaarde

Risicocontacten voor virushepatitis zijn:

- hepatitis A: besmet voedsel en drinkwater, ontlasting en urine;
- hepatitis B: ejaculaat, vaginaal vocht en bloed;
- hepatitis C: bloed.

Bij verdenking op problematisch alcoholgebruik is aanvullend labo-onderzoek niet nodig: de sensitiviteit van vragenlijsten, zoals de AUDIT, is duidelijk hoger ⁶⁷.

Vermoeden van cirrose stoelt grotendeels op klinische gronden. Meestal is het een evolutie van reeds gekend leverlijden. De diagnose gebeurt na verwijzing voor leverbiopsie.

Bij verdenking van hepatotoxische medicatie: stop zo mogelijk het geneesmiddel en controleer ALT (GPT) na 1 maand.

Bij acuut toxische reacties moeten de transaminasen sneller opgevolgd worden; verwijzing is dan meestal nodig.

Indien geen van bovenstaande: denk aan niet-alcoholische steatohepatitis en verricht een echografie van de lever.

Hemochromatose ⁶⁸, verworven of genetisch, is een frequente aandoening bij de blanke bevolking met een prevalentie van 0,5%.

Bij andere leveraandoeningen, zoals auto-immunhepatitis of de ziekte van Wilson, kan de huisarts overwegen om een patiënt met bij herhaling licht verhoogde transaminasewarden te verwijzen voor nadere diagnostiek.

Bij verdenking op niet-hepatische oorzaken van de stijging van ALT (GPT), bijvoorbeeld hemolyse, myopathie, hyperthyreoïdie, zijn verdere labobepalingen en/of specialistisch advies noodzakelijk.

ALT (GPT) >5 maal de referentiewaarde

Gestegen INR bij een icterische patiënt kan wijzen op een fulminante hepatitis en moet verwezen worden ⁶⁹. Een INR van >1,31 bij een patiënt die niet onder orale anticoagulatietherapie staat, duidt op ernstige leverschade. Verwijs onmiddellijk naar een specialist ⁷⁰.

Als bij vermoeden van een acute virushepatitis de HAV-, HBV- en HCV-serologie negatief is, en een acuut toxische reactie op medicatie, drugs of alcohol onwaarschijnlijk is, wordt aanvullend CMV en EBV-serologie aangevraagd ⁷¹.

Basis voor de aanbeveling

Zowel de recente cohortstudie ⁷⁴ als de NHG-Standaard ⁷⁵ raden aan om bij patiënten zonder klachten en zonder risico de licht gestegen transaminasen opnieuw te bepalen. De referentiewaarden van de transaminasen zijn arbitrair. Het is daarom beter deze waarden individueel te vergelijken. Lichte verhogingen kunnen dan ook geïnterpreteerd worden als een normale variatie, als er geen risico is op hepatitis B of C en er geen klachten zijn.

Tabel 2: Interpretatie van virusserologie.

Test (afkorting)	Interpretatie
IgM-Anti-HAV	Positief bij een recente hepatitis A-virusinfectie, kan negatief zijn de eerste 7 dagen na het begin van de ziekte; blijft aanwezig 3 tot 6 maanden na het begin van de infectie. Kan vals-positief zijn.
HbsAg	Aanwezig bij een acute of chronische infectie (chronisch is minstens 6 maanden aanwezig).
Anti-HBs	Immunitet na vaccinatie en verschijnt als HBsAg verdwijnt (genezing).
HbeAG	Indicator voor actieve HBV-replicatie en hoog besmettingsrisico.
Anti-HBc ⁷²	Positief bij een doorgemaakte infectie (tot 10% vals-positieve resultaten).
Anti-HCV ^{AV}	Meestal aanwezig 8 tot 12 weken na de besmetting. Vals-positieven zijn mogelijk. Aanwezigheid van antistoffen betekent niet dat er immuniteit is ⁷³ .
HCV-RNA	Bij vermoeden van een recente hepatitis C besmetting of ter bevestiging van aanwezigheid van infectie.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

ZWANGERSCHAP EN PRECONCEPTIE

Klinische vragen

- Welke labobepalingen om een zwangerschap vast te stellen?
- Welke labobepalingen in het begin van elke zwangerschap?
- Welke labobepalingen in het verdere verloop van elke zwangerschap?
- Welke labobepalingen om zwangerschapsdiabetes op te sporen?
- Welke labobepalingen zijn preconceptueel aanbevolen?

Welke labobepalingen om een zwangerschap vast te stellen?

Aanbevelingen

- Bepaal urine-HCG (GRADE 1C).
- Bepaal serum-HCG enkel bij een twijfelachtig of onverwacht negatief urine-HCG-resultaat (GRADE 2C).

Toelichting

Twee weken na de bevruchting produceert de zich vormende placenta humaan choriongonadotrofine of HCG. In de eerste weken van de zwangerschap verdubbelt dit HCG om de twee à drie dagen en bereikt in de tweede à derde maand een plateau.

Bij een positief resultaat van een urine-HCG-bepaling is een serum-HCG-bepaling niet nodig. Een urine-HCG-bepaling kan gebeuren vanaf het uitblijven van de verwachte menstruaties. Urine- en serum-HCG-concentraties zijn dan extreem variabel: de concentraties kunnen schommelen tussen 12 en 2548 IU/liter. De gemiddelde urinaire HCG-concentratie is doorgaans minder dan de helft van de corresponderende serum-HCG-concentratie.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbeveling Zwangerschapsbegeleiding ⁷⁶.

Welke labobepalingen in het begin van elke zwangerschap?

Aanbevelingen

- Bepaal Hb, RBC en Hct (GRADE 1C);
 - Behandel bij Hb <11 g/100 ml met ijzersubstitutie;
 - Bepaal bij Hb <9.5 g/100 ml de soort anemie via ferritinebepaling (>30 µg/l);
 - Bepaal pas na 4 weken ijzersubstitutie een Hb-elektroferese indien MCV <80 of bij uitblijven respons;
 - Herhaal de Hb-, Hct- en ferritinebepaling indien geen respons op de ijzersuppletie.
- Bepaal bloedgroep, rhesusfactor en irreguliere antistoffen (=indirecte coombs) (GRADE 1B);
- Bepaal rubella IgG (GRADE 1B);

- Bepaal toxoplasmose IgM en IgG, indien er geen bewijs is van immuniteit (GRADE 1B);
- Bepaal TPHA of ELISA-test voor syfilis. Indien afwijkend, bepaal TPPA (GRADE 1B);
- Bepaal hiv-antilichamen (GRADE 1A);
- Bepaal HepBsAg (GRADE 1A);
- Spoor asymptomatische bacteriurie op (GRADE 1A);
- Spoor proteinurie op bij elke prenatale bloeddrukcontrole;
- Bepaal HCV-antistoffen in geval van risico op hepatitis C;
- Screenen naar CMV is niet aanbevolen (GRADE 1C).

Toelichting

Men spreekt bij zwangeren van een verlaagd hemoglobine wanneer dit onder de 11 g/dl daalt ⁷⁷. Bij zeer lage Hb-waarden van minder dan 9,5 g/dl (6 mmol/l) is een onmiddellijke oorzakelijke evaluatie wenselijk ⁷⁸. Bij zwangere vrouwen uit Zuidoost-Azië, het Middellandse Zeegebied en Afrika moet de huisarts ook bedacht zijn op een hemoglobinopathie. Bij deze risicogroepen wordt aanbevolen om, in het geval er geen sprake is van een ijzertekort en MCV (mean corpuscular volume) <27, ook een Hb-elektroferese te verrichten ⁷⁹.

Bepaal de rubella- en toxoplasmose titers om na te gaan of er immuniteit is. Als de ABO-bloedgroep en rhesusfactor D-status niet bekend zijn, worden deze bij de eerste raadpleging, liefst preconceptioneel al, bepaald. Bloedgroep-antagonismen die foetale anemie veroorzaken, hebben niet alleen betrekking op het rhesussysteem. Daarom wordt geadviseerd om bij elke zwangere vrouw bij de eerste bloedname ook irreguliere antistoffen (de vroegere 'indirecte coombs') te bepalen.

Het belangrijkste argument om iedereen te screenen op hiv is het feit dat er effectieve behandelingsstrategieën bestaan die het risico op een perinatale hiv-transmissie bij hiv-geïnfecteerde vrouwen verminderen ⁸⁰.

Wij bevelen systematische screening naar cytomegalovirus (CMV) niet aan, omdat men niet kan bevestigen of er, in geval van materiele infectie, ook effectief transmissie is. Bovendien bestaat er geen profylactische medicatie om de transmissie te voorkomen ⁸¹.

Accurate behandeling van asymptomatische bacteriurie vermindert het aantal opstijgende acute infecties later in de zwangerschap en mogelijk ook de kans op vroegtijdige ontsluiting en vroeggeboorte.

Bij elk prenataal consult wordt een dipstick aanbevolen om proteinurie op te sporen. Is de bloeddruk verhoogd, dan is bepaling van proteinurie noodzakelijk om pre-eclampsie in te schatten. Bij een dipstickproteinurie 2+ dient, zelfs zonder bloeddrukverhoging, een tweede bepaling te gebeuren na minstens 4 uur. Indien deze opnieuw positief is, moet de patiënte verwezen worden ⁸². De accurateheid van de dipstick is beperkt. Daarom bevelen we bij een afwijkend resultaat een controle van het urinestaal op de proteïne-creatinineratio aan. Er is een risico op besmetting met hepatitis C via besmet bloed in geval van (ex-)intraveneus druggebruik, niet-steriel uitgevoerde piercings, tatoeages, acupunctuur, prikacciden-

ten, orgaantransplantaties, dialyse, endoscopie vóór 1992 en (soms) seksueel contact ⁸³.

Basis voor de aanbeveling

De aanbevelingen m.b.t. de hematologische parameters stroken met de aanbevelingen van de NICE-richtlijn. De aanbevelingen i.v.m. de rhesusincompatibiliteit stroken met de resultaten van een Cochrane review ⁸⁴ en liggen in de lijn van de resultaten van ander onderzoek ⁸⁵.

Welke labobepalingen in het verdere verloop van elke zwangerschap?

Aanbevelingen

- Tussen week 11 en 14. Bepaal PAPP-A en vrij bèta-HCG (enkel na 'informed consent') om te screenen naar aneuploidie, i.c. Down-syndroom (GRADE 1B);
- Tussen week 24 en 28:
 - Bepaal opnieuw Hb, RBC en Hct;
 - Doe de glucosechallengerest met 50 g glucose (zwangerschapsdiabetes);
 - Bepaal opnieuw de irreguliere antistoffen (=indirecte coombs).
- Tussen week 35 en 37: neem rectaal en vaginaal een wisser af om te screenen naar GBS (GRADE 2C).

Toelichting

Momenteel wordt voor de screening naar aneuploidie (trisomie 13, 18 en 21) een combinatie van tests, biochemie en echografie gebruikt. Op die manier streeft men naar een verhoging van sensitiviteit en specificiteit in een zo vroeg mogelijk stadium van de zwangerschap ⁸⁶. De zwangere dient goed op de hoogte te zijn van de procedure en het verloop. Het is bovendien belangrijk stil te staan bij de opvattingen van de patiënte over het syndroom van Down of een andere chromosoomafwijking.

Door de hemodilutie is anemie op het einde van de zwangerschap minder relevant voor het verdere verloop van de zwangerschap. Het kan evenwel aanbevolen zijn de Hb te controleren voor het beleid bij en na de bevalling.

Screening naar groep B-streptokokken (GBS) gebeurt d.m.v. rectovaginale kweek via twee wissers (1-2 cm zijwand vagina + 1 cm in de aars rondraaien).

Basis voor de aanbeveling

De aanbeveling i.v.m. groep B-streptokokken-screening stroken met die van de Belgische Hoge Gezondheidsraad. De aanbeveling i.v.m. asymptomatische bacteriurie is gebaseerd op een meta-analyse en een Cochrane Review ⁸⁷.

Welke labobepalingen om zwangerschapsdiabetes op te sporen?

Aanbevelingen

- Doe de glucosechallengerest met 50 g glucose (GRADE 1C) tussen week 24 en 28 (GRADE 1A);

- Screen vroeger, tussen week 16 en 18, bij patiënten die zwangerschapsdiabetes hebben gehad of hiervoor een hoog risico hebben (BMI >30kg/m², baby met een geboortegewicht >4,5 kg, diabetes bij eerstegraadsverwant, etniciteit met hoge prevalentie van diabetes) (GRADE 2C);
- Spoor geen glucose op (GRADE 1B).

Toelichting

Screening naar zwangerschapsdiabetes gebeurt bij voorkeur tussen 24 en 28 weken via een veneuze bloedafname één uur na belasting met 50 g glucose (= challenge test). Deze test kan op elk ogenblik van de dag gebeuren; de vrouw hoeft niet nuchter te zijn. Deze test blijkt de meest kosteneffectieve methode ⁸⁸.

De screeningstest is positief als één uur na inname van 50 g glucose een glykemie wordt gemeten van ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L).

De uiteindelijke diagnose van zwangerschapsdiabetes wordt gesteld met een orale glucosetolerantietest (OGTT) ⁸⁹. Hierbij wordt een glucosebelasting uitgevoerd van 100 g na acht tot tien uur nachtelijk vasten. De afkappunten zijn dan:

- vasten ≥ 95 mg/dL (5,3 mmol/L);
- 1 uur ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L);
- 2 uur ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L);
- 3 uur ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L).

De test is positief als twee of meer afkappunten overschreden worden. Bij vaststelling van zwangerschapsdiabetes is doorverwijzing naar een multidisciplinair diabetescentrum noodzakelijk. Een adequate behandeling geeft aanleiding tot een belangrijke reductie van de perinatale morbiditeit ⁹⁰.

De internationale HAPO-studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) beoogt de definiëring van standaarden voor de opsporing en diagnose van zwangerschapsdiabetes ⁹¹. Dit onderzoek zal uitsluitel geven over 2 strategieën, enerzijds de universele screening zoals in België, en anderzijds screening op basis van vastgestelde risicofactoren. Risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes zijn:

- BMI >30kg/m²;
- een baby met een geboortegewicht >4,5 kg;
- een diabeteszwangerschap in het verleden;
- familiale diabetes: eerstegraadsverwante;
- familiale afkomst met hoge prevalentie voor diabetes (India, Pakistan, Bangladesh, zwarte Caraïben, Midden-Oosten: Saoedi-Arabië, Emiraten, Irak, Iran, Syrië, Oman, Qatar, Koeweit, Libanon of Egypte).

Een sterk verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes is aanwezig bij uitgesproken obesitas, antecedenten van zwangerschapsdiabetes of sterke familiale anamnese op diabetes. Leidt de glucosechallenge niet tot de diagnose van diabetes, dan wordt bij deze patiënten een nieuwe evaluatie gedaan tussen week 24 en 28 ⁹².

Een urineonderzoek (dipstick) heeft een lage sensitiviteit (tussen 7% en 46%) en is een slechte screeningstest voor

zwangerschapsdiabetes. Glucosurie zonder zwangerschapsdiabetes komt veel voor tijdens de zwangerschap.

Basis voor de aanbeveling

De aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbeveling Zwangerschapsbegeleiding uit 2006 ⁹³, de richtlijn van het Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) ⁹⁴ en de NICE-richtlijn van 2008 ⁹⁵.

Welke labobepalingen zijn preconceptueel aanbevolen?

Aanbevelingen

- Bepaal de antistoffen tegen toxoplasmose (IgM en IgG) en rubella (IgG), indien niet bekend;
- Bepaal de ABO-bloedgroep en resusfactor D-status, indien niet bekend.

Toelichting

Indien er geen bewijs bestaat van de immuniteitsstatus van de vrouw, doet men preconceptioneel een bloedafname naar antistoffen tegen toxoplasma en rubella (antirubella-IgG). Voor toxoplasmose betekent dit een bewijs van een vroegere bepaling die antitoxoplasmose-IgG aantoonde. Voor rubella is dit ofwel een serologisch bewijs (antirubella-IgG ≥ 10 IU/ml) of het bewijs van een basisvaccinatie (ten minste één MMR of rubellavaccin vanaf de leeftijd van één jaar) ⁹⁶.

Indien de ABO-bloedgroep en resusfactor D-status niet bekend zijn, worden deze tijdens het preconceptieconsult bepaald, om zo de vrouw te kunnen voorlichten over de verdere aanpak van resusincompatibiliteit tijdens de zwangerschap.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met de Vlaamse aanbevelingen Zwangerschapsbegeleiding ⁹⁷ en Preconceptieadvies ⁹⁸.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

ONVERKLAARDE MOEHEID

Klinische vragen

Welke labobepalingen (wanneer) bij onverklaarde moeheid?

Welke labobepalingen (wanneer) bij onverklaarde moeheid?**Aanbevelingen**

- Vraag labobepalingen aan wanneer de moeheid meer dan een maand aanhoudt (GRADE 1B) of in geval van moeheid bij 65-plussers (GRADE 1C);
- Bepaal sedimentatie, Hb, nuchtere glykemie, TSH (inclusief vrij-T4 bij afwijkend resultaat) (GRADE 1B);
- Bepaal ook ferritine bij vrouwen op vruchtbare leeftijd (GRADE 2B).

Toelichting

Deze aanbeveling is van toepassing op patiënten die hun huisarts bezoeken met moeheid als klacht, maar bij wie de voorgeschiedenis, noch de anamnese of het klinisch onderzoek wijzen in de richting van een onderliggende somatische oorzaak. Om alsnog een somatische oorzaak op te sporen, worden vaak laboratoriumonderzoeken aangevraagd.

Langdurende moeheid

In geval van onverklaarde moeheid bij volwassenen jonger dan 65 jaar wordt d.m.v. een laboratoriumonderzoek slechts bij ongeveer 8% een somatische aandoening aangetoond. Meestal gaat het om andere aandoeningen. Zo is diabetes mellitus (2,3%) de meest frequent gestelde diagnose, samen met anemie en mononucleosis infectiosa (beide 1,7%). Minder frequent zijn hypothyreoïdie, huistofmijtagergie, thalassemie en vitamine B12-deficiëntie. Zonder bijkomende anamnestiche of fysieke aanwijzingen, zal, zelfs bij patiënten met moeheid als hoofdklacht, zelden een lever- of nierpathologie aan het licht komen ⁹⁹.

Bij 65-plussers verkleinen normale labobevindingen de kans op inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis en maligniteiten.

Uit recent prospectief onderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken ¹⁰⁰ blijkt dat het uitvoeren van een zeer beperkt aantal labobepalingen (sedimentatie, glucose, hemoglobine en TSH) volstaat om de overgrote meerderheid van de somatische aandoeningen te vinden. Bijkomende tests voor lever- of nierfunctie, ijzerstatus, bloedcellen, elektrolyten of mononucleosis brachten in dit onderzoek slechts 2 extra gevallen (+2/173 of +1%) van mononucleosis aan het licht. Bij het systematisch aanvragen van een uitgebreide set labotests steeg het aantal vals-positieve resultaten (+58/173 of +34%) aanzienlijk. Nodeloze onderzoeken en behandelingen en zelfs operaties en hospitalisaties zijn hiervan het gevolg, en kunnen vermeden worden.

Een tweede strategie om vals-positieve testresultaten te vermijden is het uitstellen van laboratoriumonderzoek. Laborato-

riumonderzoek vier weken na de eerste aanmelding van de niet te verklaren vermoeidheid is verdedigbaar. Anders dan vaak gedacht zijn patiënten bij deze aanpak niet minder tevreden of angstiger. Integendeel, niet dit bloedonderzoek, maar vooral een goede arts-patiëntrelatie en een heldere communicatie helpen om patiënten gerust en tevreden te stellen ¹⁰¹.

Sedimentatie ¹⁰²

Een verhoogde sedimentatie in de huisartspraktijk heeft bij mannen bij een afkappunt van 12 mm/uur een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 84% voor inflammatoire/infectieuze aandoeningen en maligniteiten. Bij vrouwen bedraagt de sensitiviteit van een verhoogde bezinkingssnelheid bij een afkappunt van 28 mm/uur 55% en de specificiteit 95%.

De bepaling van de sedimentatie kan gebruikt worden om infectieziekten, inflammatoire aandoeningen (reumatoïde artritis, andere auto-immuunaandoeningen) en maligniteiten uit te sluiten.

De bepaling van C-reactieve proteïne (CRP) heeft geen meerwaarde ten opzichte van sedimentatie om infectieziekten en maligniteiten bij lichamelijk onverklaarde klachten uit te sluiten.

Hemoglobine ¹⁰³

Bij het stellen van de diagnose anemie wordt gewoonlijk het 2,5e percentiel van de Hb-waarde als grenswaarde genomen. Sensitiviteit en specificiteit van de Hb-bepaling voor een anemie zijn dan 100%.

Ferritine

Bij een eerder laag tot te laag ferritinegehalte, en zelfs bij normale hemoglobinewaarden, kunnen vrouwen op vruchtbare leeftijd baat hebben bij ijzersuppletie om hun moeheidsklachten te verhelpen ¹⁰⁴.

Urineonderzoek bij 65-plussers?

De rationale om urinesediment bij 65-plussers met moeheidsklachten uit te voeren, is het opsporen van een asymptomatische bacteriurie ¹⁰⁵. Nochtans beschouwt men asymptomatische bacteriurie bij ouderen, in tegenstelling tot bij zwangeren, tegenwoordig als een volstrekt onschuldig verschijnsel. Behandelen met antibiotica leidt niet tot een vermindering van incontinentieklachten en kan tot meer symptomatische infecties leiden ¹⁰⁶.

Nuchtere glykemie om diabetes mellitus type 2 uit te sluiten: zie deel Labobepalingen in kader van diabetes, blz. 16.

TSH-bepaling om schildklierfunctiestoornissen uit te sluiten: zie deel Labobepalingen in kader van schildklierlijden, blz. 49.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de richtlijn 'Moeheid' van de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) ¹⁰⁷, en aangepast aan bevindingen uit Nederlands onderzoek ¹⁰⁸. De achtergrondinformatie komt grotendeels uit de LESA laboratoriumdiagnostiek ¹⁰⁹.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Klinische vragen

- Bij wie screenen naar nierinsufficiëntie?
- Welke labobepalingen om te screenen naar nierinsufficiëntie?
- Hoe vaak screenen naar nierinsufficiëntie?
- Welke labobepalingen om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie te stellen?
- Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van chronische nierinsufficiëntie?

Bij wie screenen naar nierinsufficiëntie?**Aanbevelingen**

Screen naar nierinsufficiëntie bij patiënten met:

- diabetes (GRADE 1C);
- hypertensie (GRADE 1C);
- ischemisch hartlijden en/of hartdecompensatie en/of perifere vaatlijden en/of cerebraal vaatlijden (GRADE 1C);
- familiale voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie stadium 5 of familiale nierziekten (GRADE 2C).

Toelichting

Een veralgemeende screening naar nierinsufficiëntie is niet aangewezen.

Een jaarlijkse screening naar nierinsufficiëntie bij volgende hoogrisicogroepen is aangewezen: patiënten met diabetes, hypertensie of een cardiovasculaire aandoening. Ook patiënten met een familiale voorgeschiedenis van stadium 5 nierinsufficiëntie (dit wil zeggen $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) komen in aanmerking voor screening. Leeftijd, geslacht en obesitas zijn geen argumenten om te screenen.

Basis voor de aanbeveling

Zowel de richtlijn van NICE ¹¹⁰ als die van SIGN ¹¹¹ bevelen op basis van een aantal longitudinale en cross-sectionele studies screening van patiënten met diabetes en hypertensie aan. Uit deze studies blijkt dat deze patiënten een significant hoger risico hebben om chronische nierinsufficiëntie te ontwikkelen, in vergelijking met respectievelijk niet-diabetici en normotensieve mensen. Screenen van deze groepen lijkt ook erg kosteneffectief.

Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening beveelt NICE screening naar nierinsufficiëntie aan. Hiervoor baseert NICE zich op een grote Amerikaanse studie waaruit blijkt dat deze groep van patiënten een significant hoger risico heeft op nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van nieraandoeningen is niet zeker of screening zinvol is. Nochtans zijn er aanwijzingen dat deze patiënten een hoger risico lopen op chronische nierinsufficiëntie. Daarom volgen we de adviezen van NICE en SIGN en raden we ook bij deze patiënten screening aan.

De auteurs van de NICE-richtlijn beslisten om niet alleen bij hoger vermelde risicogroepen screening aan te bevelen, maar ook bij:

- patiënten die nefrotoxische medicatie nemen (bijvoorbeeld NSAID's, lithium en immunomodulatoren zoals cyclosporine en tacrolimus);
- patiënten met structurele nieraandoeningen, nefrolithiasis of prostaathyperplasieën;
- patiënten met systeemziekten met potentiële weerslag op de nieren.

Aangezien deze aanbevelingen enkel op consensus berusten en er geen enkele studie wordt aangehaald, bevelen we screening bij deze laatste risicogroepen niet actief aan.

Welke labobepalingen om te screenen naar nierinsufficiëntie?**Aanbevelingen**

- Bepaal creatinine met $eGFR$ (berekend volgens de MDRD-formule) (GRADE 1A);
- Bepaal de albumine-creatinineratio bij diabetici;
- Bepaal de proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio bij niet-diabetici (GRADE 1B).

Toelichting

Chronische nierinsufficiëntie kan zich manifesteren als een beperking van de nierfunctie of als nierschade. Daarom bevelen we aan zowel nierfunctie als proteïnurie te bepalen. Proteïnurie is immers een parameter die nierschade weergeeft.

Bepaling nierfunctie

- Creatinine is onvoldoende sensitief om chronische nierinsufficiëntie op te sporen. De glomerulaire filtratiesnelheid is de beste parameter voor de nierfunctie. Deze wordt geschat door middel van de 4-variabele MDRD-formule. Bij Afrikaanse patiënten dient de $eGFR$ vermenigvuldigd te worden met correctiefactor 1,21.
- Bij oudere mensen is de MDRD-formule echter onvoldoende gevalideerd.
- Het is niet zinvol dat het labo een exacte waarde weergeeft bij een $eGFR$ groter dan $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
- Factoren die de serumcreatinineconcentratie beïnvloeden zijn het eten van gekookt vlees, de vochtstatus, de diurnale variatie en de centrifugatie van de bloedstalen. Daarom wordt geadviseerd om geen vlees te eten in de 12 uur voor de bepaling van de nierfunctie.
- Ook de spiermassa beïnvloedt de creatiniewaarde. Bij een grote spiermassa zal de GFR een onderschatting geven en bij een verminderde spiermassa een overschatting.

Bepaling proteïnurie

- Proteïnurie wordt bij voorkeur bepaald op een staal ochtendurine (eerste urinelozing na de nacht), aangezien deze urine het meest geconcentreerd is waardoor de kans om proteïnurie op te sporen, groter is.

- Bij niet-diabetici adviseren we om de proteïne-creatinineratio of de albumine-creatinineratio te bepalen. Het is mogelijk dat deze ratio's nog niet terug te vinden zijn op de aanvraagformulieren, maar men kan ze er wel expliciet op vermelden.
- Bij diabetici adviseren we om de albumine-creatinineratio te bepalen. Deze laboratoriumtest is gevoeliger dan die voor het bepalen van de proteïne-creatinineratio. Deze test wordt bij diabetici terugbetaald.
- Er bestaat nog geen absolute consensus over de referentiewaarden van microalbuminurie en proteïnurie. Bij patiënten zonder diabetes wordt in de NICE-richtlijn van significante proteïnurie gesproken vanaf een proteïne-creatinineratio van ≥ 50 mg/mmol of vanaf een albumine-creatinineratio van ≥ 30 mg/mmol (afgerond 300 mg/g). Voor patiënten met diabetes raden we overeenkomstig de Vlaamse aanbeveling Diabetes Mellitus ¹¹² aan om te spreken van microalbuminurie vanaf een albumine-creatinineratio $\geq 3,5$ mg/mmol (afgerond 30 mg/g) (zie tabel 3).

Tabel 3: Referentiewaarden microalbuminurie en proteïnurie.

	Albumine-creatinineratio	Proteïne-creatinineratio
Niet-diabetici	30 mg/mmol (300 mg/g)	50 mg/mmol
Diabetici	3,5 mg/mmol (30 mg/g)	

Basis voor de aanbeveling

Bepaling nierfunctie

Onze aanbevelingen stroken met deze van NICE ¹¹³. De aanbeveling om de eGFR te schatten aan de hand van de MDRD-formule stoelt op de NICE-richtlijn, met name op 5 studies die de accuraatheid van de MDRD-formule en de Cockcroft-Gaultformule vergeleken in het voorspellen van de glomerulaire filtratie. De MDRD-formule bleek accurater dan de Cockcroft-Gaultformule.

De gouden standaard ¹¹⁴ om de GFR te bepalen is tijdrovend en duur, en wordt voorbehouden wanneer een exacte waarde belangrijk is, zoals bij nierdonoren en de dosering van potentiële toxische chemotherapie.

Bepaling proteïnurie

Onze aanbevelingen stroken met deze van NICE ¹¹⁵ en SIGN ¹¹⁶. Voor diabetici zijn de adviezen eenduidig: bepaling van albumine-creatinineratio wordt aanbevolen. Deze laboratoriumtest is gevoeliger dan de proteïne-creatinineratio, de detectie heeft therapeutische consequenties en de ziekteverzekering betaalt de test terug.

Voor hoogrisicopatiënten zonder diabetes is de keuze moeilijker: NICE beveelt bepaling van de albumine-creatinineratio aan omwille van de grotere sensitiviteit. SIGN stelt daarentegen dat de proteïne-creatinineratio kan worden gebruikt om chronische nierinsufficiëntie uit te sluiten bij patiëntenpopulaties met een hoge prevalentie van proteïnurie. Het staat nog niet vast of proteïnurie dan wel albuminurie het best de progressie van chronische nierinsufficiëntie voorspelt

bij patiënten zonder diabetes. De albumine-creatinineratio is bovendien een duurdere laboratoriumtest en wordt niet terugbetaald bij niet-diabetici.

Op basis van deze argumenten bevelen we bij niet-diabetici screening naar proteïnurie aan met bepaling van ofwel de albumine-creatinineratio, ofwel de proteïne-creatinineratio ¹¹⁷.

Voor de referentiewaarden van proteïnurie bij niet-diabetici nemen we de waarden van NICE over; voor diabetici maakt NICE een onderscheid tussen mannen en vrouwen. Voor de diagnose van microalbuminurie kiezen wij ervoor om één referentiewaarde te hanteren, zoals ook de Vlaamse aanbeveling Diabetes Mellitus doet ¹¹⁸.

Hoe vaak screenen naar nierinsufficiëntie?

Aanbevelingen

- Bepaal jaarlijks de eGFR bij alle risicopatiënten (GRADE 2C);
- Bepaal jaarlijks de albumine-creatinineratio bij diabetici (GRADE 2C);
- Bepaal bij risicopatiënten zonder diabetes de proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio. Hoe vaak, blijft onduidelijk (GRADE 2C).

Toelichting

Een jaarlijkse bepaling van de eGFR is aangewezen bij patiënten met diabetes, hypertensie, een cardiovasculaire aandoening (ischemisch hartlijden, hartdecompensatie, perifere vaatlijden en cerebraal vaatlijden) of een familiale voorgeschiedenis. Bij diabetici is daarbovenop een jaarlijkse bepaling van de albumine-creatinineratio noodzakelijk. Deze groep patiënten krijgt deze test terugbetaald. We raden bij risicopatiënten zonder diabetes aan om de proteïne-creatinineratio of de albumine-creatinineratio te bepalen, zelfs al is de eGFR nog normaal. Het blijft onduidelijk hoe dikwijls dit moet gebeuren.

Basis voor de aanbeveling

Dit advies is gebaseerd op de aanbevelingen van NICE ¹¹⁹ en SIGN ¹²⁰. NICE raadt een jaarlijkse bepaling van de eGFR bij risicogroepen aan. Dit advies berust louter op consensus. SIGN adviseert een 'regelmatige' bepaling van de eGFR bij diabetici en een jaarlijkse bepaling bij patiënten met hypertensie. Er is geen wetenschappelijk bewijs of consensus met betrekking tot de frequentie van proteïnuriebepaling bij risicopatiënten zonder diabetes. Bij diabetici raden NICE en SIGN een jaarlijkse bepaling aan. Voorlopig zijn er onvoldoende argumenten om dit advies te extrapoleren naar alle risicopatiënten.

Welke labobepalingen om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie te stellen?

Aanbevelingen

- Bepaal de eGFR minstens driemaal in 90 dagen:
 - Controleer de eGFR binnen de 2 weken na een eerste eGFR-resultaat van <60 ml/min/1.73 m² om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten;

- Stel de diagnose chronische nierinsufficiëntie als de eGFR gedurende minstens 90 dagen $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ is.
- Bepaal de proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio bij eGFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (GRADE 1C);
- Bepaal het stadium van nierinsufficiëntie aan de hand van de eGFR;
- Bepaal Hb (indien dit nog niet gebeurde) vanaf stadium 3B (GRADE 1C). Bepaal in dit stadium ook PTH bij patiënten in het zorgpad;
- Bepaal PTH, calcium, fosfaat en vitamine D vanaf stadium 4 (GRADE 1C).

Toelichting

Om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten is het noodzakelijk dat een eerste eGFR onder de $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ wordt gevolgd door een controle binnen de 2 weken.

Om de diagnose chronische nierinsufficiëntie te stellen, zijn er drie eGFR-berekeningen nodig in 90 dagen tijd. Deze drie waarden geven bovendien een idee over de progressiesnelheid en bepalen dus de frequentie van volgende eGFR-bepalingen (zie verder). De definitie van chronische progressieve nierinsufficiëntie wordt gesteld bij een afname van de eGFR met $>5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ in 1 jaar.

Bij patiënten met een eGFR onder de $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, is het nodig om de proteïnurie te controleren aan de hand van een bepaling van de proteïne-creatinineratio of de albumine-creatinineratio op een ochtendurinestaal.

Bepaling van het stadium gebeurt aan de hand van de KQDOQI-classificatie¹²¹ (zie tabel 4). Aanvullende tests voor diagnostische oppuntstelling zijn afhankelijk van het KQDOQI-stadium. KDOQI staat voor 'The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative', een Amerikaanse organisatie die richtlijnen maakt rond nierinsufficiëntie. De KDOQI-classificatie wordt internationaal gebruikt. In de praktijk kan echter geen onderscheid meer gemaakt worden tussen stadium 1 en 2, vermits het labo de exacte waarde van een GFR $>60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ niet weergeeft wegens niet zinvol.

Vanaf stadium 3B is het aangewezen om Hb (indien dit nog niet gebeurde) en eventueel parathormoon (bij patiënten in het zorgpad) te bepalen.

Vanaf stadium 4 is een bepaling van parathormoon, calcium, fosfaat en vitamine D nodig. Voor de bepaling van parathormoon zijn praktische afspraken met het labo noodzakelijk. Men kan om praktische redenen overwegen om de bepaling in het ziekenhuis te laten gebeuren (snelle bepaling, koeling). De interpretatie van deze waarde is immers niet eenvoudig.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stroken met deze van NICE-richtlijn¹²², rekening houdend met de bepalingen van het zorgpad nierinsufficiëntie¹²³.

De aanbeveling van NICE i.v.m. de bepaling van PTH, calcium, fosfaat en vitamine D is gebaseerd op vijf cross-sectionele studies. Hieruit blijkt dat een stoornis in het PTH-, calcium-, fosfaat- en vitamine D-metabolisme pas voorkomt bij gevor-

derde nierinsufficiëntie, en het daarom niet nodig is om dit routinematig te bepalen bij een stadium 1, 2, 3A en 3B, maar wel vanaf stadium 4.

Hoewel de richtlijn van NICE de bepaling van parathormoon pas adviseert vanaf stadium 4, moet dit volgens de bepalingen van het zorgpad al gebeuren vanaf stadium 3B.

Anemie komt relatief vroeg voor in de progressie van chronische nierinsufficiëntie. NICE baseert zich op een studie uit de eerste lijn waaruit blijkt dat de prevalentie van anemie sterk stijgt vanaf stadium 3B.

Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van chronische nierinsufficiëntie?

Aanbevelingen

- Bepaal de eGFR regelmatig. De juiste frequentie is afhankelijk van de klinische situatie én het stadium (GRADE 1C);
- Bepaal jaarlijks de albumine-creatinineratio bij diabetici;
- Bepaal de proteïne-creatinineratio of de albumine-creatinineratio om de proteïnurie bij niet-diabetici te monitoren. Hoe vaak, blijft onduidelijk.

Toelichting

Nierfunctie

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is een regelmatige bepaling van de eGFR noodzakelijk. Tabel 5 geeft de aanbevolen frequentie aan, afhankelijk van het ziektestadium. De exacte frequentie is ook afhankelijk van de klinische situatie. Zo zijn ziekte, heeldkundige ingrepen en een snel dalende eGFR redenen om vaker bloedafnames te doen. Een zeer stabiele nierfunctie over de jaren heen kan een argument zijn voor minder frequente eGFR-bepalingen. Voor meer praktische info: zie *Welke labobepalingen om te screenen naar nierinsufficiëntie?*, blz. 37.

Tabel 4: De KQDOQI-classificatie.

Stadium	GFR	Beschrijving
1	≥ 90	Normale of gestegen GFR maar met tekenen van nierschade
2	60-89	Lichte daling van de GFR en tekenen van nierschade
3A	45-59	Matige daling van de GFR, met of zonder tekenen van nierschade
3B	30-44	Ernstige daling van de GFR, met of zonder tekenen van nierschade
4	15-29	Ernstige daling van de GFR, met of zonder tekenen van nierschade
5	≤ 15	Nierfalen

Tabel 5: Frequentie eGFR-meting (Bron NICE).

Stadium	eGFR-bereik	Typische testfrequentie
1 en 2	≥ 60 + andere tekenen van nierschade	jaarlijks
3A en 3B	30-59	om de 6 maanden
4	15-29	om de 3 maanden
5	<15	om de 6 weken

Proteïnurie

Zie *Welke labobepalingen om te screenen naar nierinsufficiëntie?*, blz. 37.

Basis voor de aanbeveling**Nierfunctie**

De aanbevelingen over de frequentie van eGFR-berekening stroken met deze van de NICE-richtlijnen¹²⁴ en berusten louter op consensus.

Proteïnurie

De aanbevelingen stroken met de richtlijnen van NICE en SIGN¹²⁵. Voor de monitoring van diabetische nefropathie bij diabetici, wordt de albumine-creatinineratio aanbevolen, terwijl voor niet-diabetici zowel de proteïne-creatinineratio als de albumine-creatinineratio gebruikt kunnen worden. We vonden echter geen gegevens over de frequentie waarmee deze tests moeten worden uitgevoerd.

.....

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

SOA'S

Klinische vragen

- Bij wie naar welke soa's screenen?
- Welke labobepalingen om een soa op te sporen (screening en diagnose)?

Bij wie naar welke soa's screenen?

Aanbevelingen

- Screen naar chlamydia en gonorrroe bij heteroseksuele mannen en vrouwen zonder klachten, maar die ongerust zijn na een seksueel contact (GRADE 1B);
- Screen bij risicogroepen (mannen met homoseksuele contacten, prostitué(e)s, intraveneus druggebruikers, patiënten uit gebieden waar hiv of HBV endemisch is) naar chlamydia, gonorrroe, syfilis, hiv en, indien niet gevaccineerd tegen het hepatitis B-virus (HBV), ook naar HBV (GRADE 1C).

Toelichting

Volgens recente epidemiologische gegevens zijn chlamydia en gonorrroe de meest frequente soa's in Europa en België, met Europese incidenties van respectievelijk 122,6 en 8,4 per 100.000 personen ¹²⁶.

De indicaties voor opportunistische chlamydiascreening zijn ¹²⁷:

- vrouwen jonger dan 35 jaar, indien ze meer dan één partner hadden gedurende het afgelopen jaar of recent (minder dan zes maanden) een nieuwe partner hebben;
- vrouwen bij wie een zwangerschapsonderbreking wordt gepland (alternatief: profylactisch behandelen).

Bij risicogroepen wordt naast chlamydia en gonorrroe, ook getest op syfilis, hiv en HBV. Mannen met homoseksuele contacten, prostitué(e)s, intraveneus druggebruikers en patiënten uit gebieden waar hiv of HBV endemisch is, behoren tot de risicogroepen.

Bij patiënten met wisselende heteroseksuele contacten wordt minstens gescreend naar chlamydia en gonorrroe, en bij grote ongerustheid ook naar HBV, hiv en syfilis.

Basis voor de aanbeveling

De aanbeveling om bij elk risicocontact te screenen naar chlamydia en gonorrroe is gebaseerd op de Vlaamse aanbeveling Chlamydia ¹²⁸ en de NHG-Standaard rond het soa-consult ¹²⁹.

De definitie van risicogroepen voor verder onderzoek naar syfilis, HBV en hiv is gebaseerd op de NHG-richtlijn rond het soa-consult ¹³⁰. Er werd bij consensus beslist deze groep als één geheel te beschouwen. Verdere screening gebeurt bij voorkeur op basis van een individuele risico-inschatting en van de prevalentie van elke soa in België. Zo zijn chlamydia en gonorrroe het meest prevalent, en dient daarom bij iedereen minstens hierop te worden getest. Andere tests gebeuren op basis van het individuele risico.

Welke labobepalingen om een soa op te sporen (screening en diagnose)?

Aanbevelingen

Chlamydia (GRADE 1B)

- Bij een *asymptomatische* patiënt: neem eerstetraalsurine of vaginale swab af voor een amplificatietest (bijvoorbeeld PCR-test) of ELISA.
- Bij een *symptomatische* patiënt: neem bij voorkeur een cervicale of urethrale swab af (heeft grotere sensitiviteit dan urine) voor een amplificatietest.

Gonorrroe (GRADE 1B)

- Bij een *asymptomatische* patiënt: neem eerstetraalsurine af voor een amplificatietest (bijvoorbeeld PCR-test) of ELISA. Indien niet beschikbaar, neem een cervicale of urethrale swab af voor een kweek.
- Bij een *symptomatische* patiënt: neem een cervicale of urethrale swab af voor een amplificatietest. Indien niet beschikbaar: neem een cervicale of urethrale swab af voor een kweek.

Syfilis (GRADE 2C)

Bepaal TPHA (of ELISA) en TPPA.

Hiv (GRADE 2C)

Bepaal anti-HIV1- en anti-HIV2-antilichamen.

Hepatitis B-virus (HBV) (GRADE 2C)

Bepaal HBsAg (indien niet gevaccineerd).

Herpes Simplex-virus (HSV) (GRADE 2C)

Stel de klinische diagnose op basis van het voorkomen van typische pijnlijke blaasjes die evolueren tot erosies. Indien klinisch onduidelijk, neem een swab af voor een amplificatietest of kweek.

Trichomonas (GRADE 2C)

Voer microscopisch onderzoek uit rechtstreeks op een vaginale swab, of neem een swab af voor een amplificatietest of kweek.

Hepatitis B-virus (HBV) (GRADE 2C)

Bepaal HBsAg op een bloedstaal.

Herpes Simplex-virus (HSV) (GRADE 2C)

Indien klinisch onduidelijk, voer amplificatietest of kweek uit op wisser.

Trichomonas (GRADE 2C)

Voer kweek of rechtstreeks onderzoek uit op wisser van vagina.

Toelichting

De 'windowfase' is de periode tussen de eigenlijke besmetting en het moment waarop de infectie opspoorbaar wordt. Hoewel er weinig wetenschappelijk bewijs voorhanden is over de windowfase, wordt over het algemeen gesteld dat voor serologische tests een interval van 3 tot 6 maanden nodig is (= de periode tussen het risicocontact en de serologische test) en voor bacteriële soa's een interval van 3 tot 7 dagen.

Een amplificatietest is een test waarmee genetisch materiaal (DNA of RNA) van micro-organismen wordt opgespoord. Zo'n test is bijvoorbeeld de PCR (Polymerase Chain Reaction). Amplificatietests kunnen zowel op urine als op cervicaal

en urethraal materiaal worden gebruikt. Welke amplificatietest er uiteindelijk uitgevoerd zal worden is een keuze van het laboratorium. Cervicaal en urethraal materiaal zijn iets sensitiever; het voordeel hiervan moet worden afgewogen tegen het voordeel van niet-invasieve urineafname.

Chlamydia

Voor *screening* bij asymptomatische personen wordt een eerstestreeksurine afgenomen. Eerstestreeksurine is het opvangen van de eerste portie urine (10-20 ml), waarbij de patiënt bij voorkeur minstens 2 uur niet gewaterd heeft. Dit is dus een andere techniek dan de midstreamurine die wordt afgenomen bij vermoeden van een urinaire infectie. Op de eerstestreeksurine voert het laboratorium een amplificatietest uit (bijvoorbeeld PCR). Is de anamnese niet suggestief, dan moet een positief resultaat bevestigd worden door het resultaat van een tweede amplificatietest op hetzelfde staal.

Neem voor de *diagnostiek* bij klachten een wisser met transportmedium af van de cervix of de urethra voor een amplificatietest.

Gonorrroe

Neem voor *screening* eerstestreeksurine af. Op dit staal voert het laboratorium een amplificatietest uit (bijvoorbeeld PCR) of, indien niet voorhanden, een kweek. Is de anamnese niet suggestief, dan moet een positief resultaat bevestigd worden door het resultaat van een tweede amplificatietest op hetzelfde staal.

Neem voor de *diagnostiek* bij klachten een wisser met transportmedium af van de urethra bij een man of van de cervix of urethra bij een vrouw voor een amplificatietest. Als alternatief is een kweek mogelijk.

Syfilis

Neem een bloedstaal af voor de bepaling van TPHA en TPPA. Indien positief, vraag dan nog een RPR-test en VDRL-test aan.

Hiv

Neem een bloedstaal af voor de bepaling van anti-HIV1- en anti-HIV2-antilichamen.

Hepatitis B

Neem voor *screening* een bloedafname af voor de bepaling van HBsAg. Een positieve HBsAg wijst op een actieve infectie, terwijl een negatieve HBsAg wijst op de afwezigheid van een infectie, klaring van een eerder doorgemaakte infectie of immuniteit door vaccinatie. Eventueel kan men onder de vorm van anti-HBs-antistoffen ook immuniteit opsporen. Indien negatief, kan vaccinatie worden aanbevolen. Andere tests m.b.t. hepatitis bevelen we niet aan.

Herpes Simplex type 2 (genitale herpes)

Labotests worden niet aanbevolen. De diagnose wordt klinisch gesteld op basis van de aanwezigheid van typische

letsels. Bij twijfel wordt met een wisser vesiculair vocht afgenomen. Hierop kan een (niet-terugbetaalde) amplificatietest worden gedaan, of een (wel terugbetaalde) minder gevoelige kweek.

Trichomonas

Doe bij klachten een afname met een wisser ter hoogte van de fornix posterior. Een wisser uit de vagina, zonder speculumonderzoek, kan ook. Op microscopisch onderzoek van een fysiologisch zoutpreparaat kunnen bewegende flagellaten worden waargenomen. Als bij vermoeden van een Trichomonasvaginitis de microscopie negatief is of als men onvoldoende ervaring heeft met microscopisch onderzoek, dan is een kweek noodzakelijk. Die is echter beperkt beschikbaar. Microscopisch onderzoek is minder gevoelig dan een kweek.

Basis voor de aanbeveling

De aanbevelingen m.b.t. labobepalingen voor de diagnostiek van chlamydia bij zowel symptomatische als asymptomatische patiënten zijn gebaseerd op de Vlaamse aanbeveling Chlamydia ¹³¹.

De aanbevelingen m.b.t. labobepalingen voor de diagnostiek van gonorrroe bij zowel symptomatische als asymptomatische patiënten stoelen op de NHG-Standaard soa-consult ¹³² en op de 'UK National screening and testing guidelines' ¹³³. Er bestaan verschillende tests om gonorrroe op te sporen, maar de amplificatietests zijn de meest sensitieve.

Recent onderzoek in België ¹³⁴ stelt een toenemende resistentie vast aan fluoroquinolones. Zo bedroeg de resistentie aan ciprofloxacin in 2006 61,4%. Om deze reden, maar ook omdat de amplificatietests in verschillende laboratoria beperkt beschikbaar zijn, kan men ook een kweek met resistentiebepaling laten uitvoeren.

De aanbevelingen m.b.t. labobepalingen voor screening naar syfilis zijn gebaseerd op de Vlaamse aanbeveling Zwangerschapsbegeleiding ¹³⁵.

De aanbevelingen m.b.t. labobepalingen voor screening naar hiv en HSV stoken met de Britse richtlijnen ¹³⁶ en die van het NHG ¹³⁷.

De aanbevelingen m.b.t. labobepalingen bij HBV en hiv stoken met de Britse richtlijnen ¹³⁸ en die van het NHG ¹³⁹ en met de aanbevelingen geformuleerd in het hoofdstuk rond levertests (zie blz. 24).

De aanbevelingen m.b.t. het aanvragen van laboratoriumtests bij vermoeden van een Trichomonasinfectie stoken met de Vlaamse, Nederlandse en Britse richtlijnen ¹⁴⁰. Zowel direct onderzoek als een kweek voor Trichomonas hebben een hoge specificiteit; de sensitiviteit van een kweek ligt echter hoger dan die van direct onderzoek. Het voordeel van een rechtstreeks onderzoek is dan weer de onmiddellijke diagnose. Dit gebeurt door de huisarts in eigen beheer, aangezien de beweeglijkheid van de flagellaten snel daalt na afname van het staal. De kweek is niet in alle laboratoria beschikbaar.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

SCHILDKLIERLIJDEN

Klinische vragen

- Wanneer screenen naar schildklierandoeningen?
- Welke labobepalingen om schildklierandoeningen op te sporen?
- Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van schildklierandoeningen?

Wanneer screenen naar schildklierandoeningen?**Aanbevelingen**

Vraag alleen labobepalingen aan als anamnese, klinisch onderzoek of (familiale en persoonlijke) voorgeschiedenis doen denken aan een schildklierandoening (GRADE 1B) of voor de diagnostiek van voorkamerfibrillatie (GRADE 1B).

Toelichting

Screenen naar schildklierandoeningen in een gezonde volwassen populatie wordt niet aanbevolen. Er bestaat geen onderzoek waaruit blijkt dat het zinvol is om, bijvoorbeeld jaarlijks, te screenen naar hypothyreoïdie bij een asymptomatische patiënt. Subklinische hypothyreoïdie vereist geen behandeling en uit een kosten-batenanalyse blijkt screening weinig zinvol. Zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie komen vijf tot tien keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, met een toename met de leeftijd.

Klachten en symptomen

Vrijwel alle patiënten met een schildklierfunctiestoornis hebben een aantal klachten en symptomen. Deze klachten zijn niet altijd makkelijk te herkennen. Een uitgesproken beeld met klassieke symptomen is eerder zeldzaam. De voorspellende waarde van klachten bij schildklierlijden is laag, zowel voor afzonderlijke als voor combinaties van klachten. De prevalentie van hypothyreoïdie zonder symptomen is laag, maar een substantiële proportie van geteste mensen zal een schildklierdisfunctie hebben, meestal een subklinische hypothyreoïdie. Vooral oudere patiënten met ernstige hypothyreoïdie kunnen meerdere klinische kenmerken hebben, maar velen vertonen weinig of geen symptomen. Klassieke kenmerken voor hypothyreoïdie zijn gewichtstoename, kouwelijkheid, obstipatie en traagheid. Klassieke kenmerken voor hyperthyreoïdie zijn gewichtsverlies (ondanks goede eetlust), diarree en hartkloppingen. Beide kunnen moeheid en menstruatiestoornissen veroorzaken.

Voorgeschiedenis en comorbiditeiten

Geef zeker aandacht aan klachten of symptomen die op schildklierlijden kunnen wijzen, in geval van een positieve familiale anamnese voor schildklierlijden of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van:

- behandeling met radioactief jodium of subtotale thyreoïdectomie;

- gebruik van geneesmiddelen die de schildklier kunnen beïnvloeden (bijvoorbeeld lithium en jodiumhoudende medicatie zoals amiodarone);
- radiotherapie van hoofd-halsgebied;
- een recente partus (minder dan 1 jaar geleden);
- een postpartum thyreoiditis;
- een auto-immuunziekte, in het bijzonder diabetes mellitus type 1;
- syndroom van Down (en Turner).

Diagnostische uitwerking

Vraag schildklierlaboratoriumtests aan bij de diagnostische uitwerking van een goiter, voorkamerfibrillatie, osteoporose, subfertiliteit en (familiale) hyperlipidemie.

Vraag schildklierlaboratoriumtests aan wanneer er aan schildklierlijden gedacht wordt bij vermagering, gewichtstoename, hartfalen of dementie.

Basis voor de aanbeveling

Overeenkomstig de Britse richtlijn¹⁴¹ en de NHG-Standaard¹⁴² bevelen we screening in een algemene gezonde populatie niet aan. Mede op basis van de recente 'US expert consensus development conference' wordt populatiescreening naar subklinisch schildklierlijden niet aanbevolen¹⁴³. Er heerst nog controverse over een al dan niet gunstige kosten-batenverhouding voor screening naar subklinische hypothyreoïdie¹⁴⁴. De 'United States Preventive Service Task Force' en een systematische review bevelen regelmatige schildklierfunctietests in een algemene populatie niet aan¹⁴⁵.

Voorgeschiedenis en comorbiditeiten

De incidentie van hypothyreoïdie na heelkunde, externe radiotherapie van het halsgebied of een combinatie van beide kan tot 50% oplopen binnen het eerste jaar na behandeling¹⁴⁶. Amiodaronegeïnduceerde hyperthyreoïdie komt voornamelijk (10%) voor in gebieden met jodiumdeficiëntie en bij patiënten met onderliggend schildklierlijden. Amiodaronegeïnduceerde hypothyreoïdie komt vaker voor bij jodiumverzadigde gemeenschappen (tot 20%) en is gerelateerd aan schildklier-auto-immuniteit¹⁴⁷. De diagnose wordt gesteld door middel van een ondetecteerbare TSH, hoge vrij T4 en hoge/ normale vrij T3-waarde. Voor behandeling doorverwijzen naar een specialist. Bij patiënten onder amiodarone is er een effect op de perifere omzetting van vrij T4 naar vrij T3, waardoor er bij een euthyreoïde persoon een verhoging is in vrij T4 (en een verlaging in vrij T3). Men raadt aan om de schildklier te testen voor aanvang van de therapie, elke 6 maanden tijdens en tot 1 jaar na het stoppen van de therapie¹⁴⁸.

Lithium, gebruikt als behandeling van bipolaire stoornis, is geassocieerd met (subklinische (34%)) hypothyreoïdie (15%), en kan zich ook na jarenlange behandeling voordoen. Lithiumgeassocieerde hyperthyreoïdie komt zelden voor en voornamelijk na langdurig gebruik. Men raadt aan om de schildklier te testen voor aanvang van de behandeling en elke 6 tot 12 maanden gedurende de therapie¹⁴⁹.

Tijdens de zwangerschap zorgt de verhoogde oestrogeenproductie voor een stijging van TBG (thyroxine-binding globulin), wat leidt tot een verhoging van totaal T4 en totaal T3. Er is een daling in TSH tijdens het eerste trimester als reactie op het mildthyreotropisch effect van HCG. Afhankelijk van de gebruikte methode kan er ook een lichte daling in vrij T4 optreden in het eerste trimester. In het derde trimester is er een verlaging van vrij T4 en vrij T3 tot zelfs onder de referentiewaarde voor niet-zwangere vrouwen. Na de bevalling herstellen de schildklierfunctietestwaarden normaal gezien tot de waarden van vóór de zwangerschap. Bij schildklier-testaanvragen dient men rekening te houden met trimester-gerelateerde referentiewaarden ¹⁵⁰.

Bij zwangere patiënten in het derde trimester en bij patiënten die hemodialyse ondergaan, zijn de vrije T4-bepalingen lager ¹⁵¹.

Vrouwen met in de voorgeschiedenis een postpartumthyreoïditis hebben een verhoogd risico op chronische hypothyreoïdie en om bij volgende zwangerschappen opnieuw postpartumthyreoïditis te ontwikkelen. Daarom raadt men aan om vóór en 6 tot 8 weken na de zwangerschap schildklierlijden op te sporen ¹⁵².

Schildklierfunctiestoornissen kunnen primair of secundair zijn. In 95% van de gevallen is de schildklier zelf aangetast. Het betreft meestal een auto-immuunziekte. Schildklierfunctiestoornissen kunnen gepaard gaan met een verhoogd risico op andere auto-immuunziekten ¹⁵³. Patiënten met diabetes mellitus type 1 hebben een groter risico op hypothyreoïdie vergeleken met de algemene populatie ¹⁵⁴.

Er is een duidelijke associatie tussen (auto-immune) hypothyreoïdie en het Down-syndroom ¹⁵⁵ en het syndroom van Turner ¹⁵⁶.

Diagnostische uitwerking

Vijf à 10% van de voornamelijk oudere patiënten met hyperthyreoïdie ontwikkelt voorkamerfibrillatie ¹⁵⁷.

Het is niet zinvol om routinematig te screenen naar schildklierlijden bij patiënten met een depressie of een angststoornis ¹⁵⁸.

Welke labobepalingen om schildklieraandoeningen op te sporen?

Aanbevelingen

- Bepaal TSH (GRADE 1A);
- Bepaal vrij T4 bij een afwijkende TSH (GRADE 1A).
 - Indien vrij T4 normaal is bij een verlaagde TSH, bepaal vrij T3 om een zeldzame T3-hyperthyreoïdie op te sporen (GRADE 1B).
 - Bepaal sedimentatie en leukocyten bij vermoeden van een subacute thyreoïditis (pijn ter hoogte van de schildklierregio, koorts en malaise) (GRADE 1B).
 - Bepaal TSH-R-As bij vermoeden van de ziekte van Graves (GRADE 1B).

Toelichting

Een normale TSH sluit schildklierlijden nagenoeg uit (zie tabel 6). Patiënten zonder schildklierdisfunctie hebben een TSH binnen de normale referentiewaarden.

Bij een afkappunt van 3,5 mU/l heeft TSH voor *hypothyreoïdie* een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 93%, en bij een afkappunt van 0,15 mU/l heeft de TSH voor *hyperthyreoïdie* een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 99% ¹⁵⁹.

De diagnose van hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie kan niet gesteld worden op basis van de kliniek: bepaal dus zowel TSH als vrij T4:

- om de substitutietherapie met levothyroxine te optimaliseren;
- bij een nieuwe gediagnosticeerde hypothyreoïdie;
- bij de diagnose en opvolging van schildklierlijden tijdens de zwangerschap;
- bij de opvolging van patiënten met hyperthyreoïdie in de eerste maanden van en na de therapie.

Wanneer vrij T4 duidelijk gestegen is bij een patiënt met een laag TSH, dan hoeft vrij T3 niet meer gemeten worden, omdat het geen bijkomende bruikbare informatie oplevert. Bij een laag TSH én vrij T4 binnen de referentiewaarde, wordt wel vrij T3 gemeten om een T3-hyperthyreoïdie te kunnen diagnosticeren. T3-hyperthyreoïdie wordt klassiek teruggevonden bij een milde toxisch nodulaire hyperthyreoïdie en in het begin van een ziekte van Graves ¹⁶⁰.

De kans dat een hypothyreoïdie een thyreoïditis van Hashimoto betreft, is 90 tot 95%. Het bepalen van TPO-antilichamen heeft geen meerwaarde.

Wanneer een subklinische hypothyreoïdie wordt gevonden, hertest men TSH en vrij T4 na 3 tot 6 maanden. Bij een TSH >10 mU/l kan men overwegen om een proefbehandeling met levothyroxine op te starten.

Subacute thyreoïditis wordt vermoed wanneer er pijn of gevoeligheid is ter hoogte van de schildklier, vaak in combinatie met een verhaal dat een virale infectie suggereert. Een verhoogde sedimentatie bevestigt de diagnose. Het is belangrijk om thyreoïditis op te sporen, omdat standaard-

Tabel 6: Interpretatie van TSH en vrij T4-bepalingen.

TSH	Vrij T4	Interpretatie
Normaal		Schildklierlijden vrijwel uitgesloten, euthyreoidie
↑	↓	Hypothyreoïdie
↑	Normaal	Subklinische hypothyreoïdie
↑	↑	Zeldzaam, TSH-producerend adenoom van de hypofyse of perifere resistentie schildklierhormoon
↓	↑	Hyperthyreoïdie
↓	Normaal	Subklinische hyperthyreoïdie
↓	↓	Zeldzaam, secundaire of centrale hypothyreoïdie

therapie met thionamides/ radioactief jodium ineffectief is én een contra-indicatie vormt.

Het Riziv voorziet in een eerste stap een terugbetaling van twee schildkliertests (TSH, vrij T3 en vrij T4 (cumulregel Riziv 218). Indien een van beide tests gestoord is, wordt de derde ook terugbetaald. Het bepalen van TSI wordt enkel terugbetaald in de evolutie van medicamenteuze behandeling (cumulregel Riziv 80) ¹⁶¹.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stromen met die van de NHG-Standaard ¹⁶² en de Britse richtlijn ¹⁶³.

Met betrekking tot het opstarten van levothyroxine bij een subklinische hypothyreoïdie met een TSH >10 mU/l zijn de studies verdeeld: sommige raden substitutietherapie aan ¹⁶⁴, andere geven aan dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie geen voordelen biedt ¹⁶⁵.

Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van schildklier-aandoeningen?

Aanbevelingen

- Bepaal TSH en vrij T4 ten vroegste zes weken na elke dosis-aanpassing van de medicamenteuze behandeling van hypothyreoïdie tot stabiele dosis is bereikt.
- Na dosisstabilisatie, bepaal TSH en vrij T4 om de drie maanden gedurende een jaar (GRADE 2C).
- Na één jaar stabilisatie van de dosis, bepaal jaarlijks TSH en dit levenslang (GRADE 2C).

- Bepaal TSH indien er zich onder behandeling nieuwe klachten of symptomen optreden die kunnen wijzen op een schildklier-aandoening (GRADE 2C).

Toelichting

Bij een hypothyreoïdie onder substitutietherapie met levothyroxine bedraagt de minimumperiode om een stabiele concentratie na dosisverandering te bereiken 6 tot 8 weken. Schildklierfunctietests dienen dus niet vroeger te worden aangevraagd. Van zodra de schildklierfunctie gestabiliseerd is onder levothyroxinetherapie, wordt TSH jaarlijks gecontroleerd, aangezien de behoefte aan schildklierhormoon wijzigt in functie van de leeftijd.

TSH en vrij T4 worden gecontroleerd bij alle patiënten onder behandeling met thionamiden voor hyperthyreoïdie. Na opstart van deze medicatie gebeurt een controle om de 4 tot 6 weken. Bij stabilisatie en wanneer een onderhoudsdosis is bepaald, volstaat een controle om de 3 maanden.

Ook bij alle patiënten die in het verleden behandeld werden met radioactief jodium, wordt TSH en vrij T4 gecontroleerd. Dit gebeurt om de 4 à 6 weken tot minstens 6 maanden na de behandeling. Wanneer vrij T4 binnen de referentiewaarden ligt, neemt de controlefrequentie af, maar jaarlijkse controle blijft noodzakelijk.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen stromen met deze van de NHG-Standaard ¹⁶⁶ en de Britse richtlijn ¹⁶⁷.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

ORALE ANTICOAGULATIETHERAPIE

Klinische vragen

- Wat is de INR-streefwaarde bij orale anticoagulatietherapie?
- Hoe vaak INR bepalen bij patiënten op warfarine¹⁶⁸?

Wat is de INR-streefwaarde bij orale anticoagulatietherapie?**Aanbevelingen**

- Streef bij vrijwel alle indicaties (DVT, longembolie, VKF zowel chronisch als paroxysmaal) een INR van 2,5 na (GRADE 1A).
- Spreek bij mechanische hartkleppen een klepspecifieke INR af met hartchirurg of cardioloog.
- Zorg ervoor dat INR niet meer dan 0,5 INR-eenheden afwijkt van de streefwaarde (GRADE 2C).

Toelichting

Eén enkele INR-streefwaarde is wellicht niet optimaal voor alle indicaties, maar voor de meeste is een INR van 2,5 aangewezen. In uitzonderlijke gevallen is een lagere INR-streefwaarde of hogere INR-streefwaarde aangewezen. Hiervoor verwijzen we naar de Vlaamse aanbeveling ter zake¹⁶⁹.

Basis voor de aanbeveling

De aanbevolen INR-streefwaarde van 2,5 bij VTE stoelt op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek. Een INR-streefwaarde van 2,5 (2,0-3,0) bleek in de SPAF III-studie zeer effectief en veilig. Sterke observationele analyses ondersteunen onze aanbeveling dat een INR van 2,0-3,0 effectief is, en liggen in de lijn van de resultaten van meerdere recente studies¹⁷⁰. Ook andere studies tonen aan dat een INR van 2,5 effectief is voor de meeste indicaties¹⁷¹.

Hoe vaak INR bepalen bij patiënten op warfarine?**Aanbevelingen**

- Bepaal de INR op de derde dag na opstart van de warfarine-behandeling. Nadien om de 3 à 4 dagen tot stabiele onderhoudsdosis is bereikt (GRADE 2C).
- In de opvolging:
 - controleer INR minstens om de 4 weken eenmaal stabilisatie is bereikt (GRADE 2C);
 - volg patiënten boven de 75 jaar zeer nauwgezet op om INR binnen het therapeutisch bereik te houden, zeker in geval van comorbiditeit en polyfarmacie (GRADE 1C).

Toelichting**Opvolging tijdens de opstartfase**

Afhankelijk van de toegediende dosis ziet men gewoonlijk pas na twee à drie dosissen (dagen) een eerste effect op de INR. Een antitrombotisch (dus therapeutisch) effect treedt pas op in de volgende dagen¹⁷², als de INR stabiel geworden is. Dosisaanpassingen van warfarine gebeuren liefst niet met ¼ tablet, maar kunnen gerust met afwisselend ½ en 0 tablet. Gezien de T½ van 40 uur, vormt dit geen probleem. De INR-opvolging bij het opstarten van acenocoumarol en fenprocoumon is licht verschillend¹⁷³.

Opvolgen INR bij gestabiliseerde patiënten op warfarine

Een interval van ten hoogste vier weken wordt in de literatuur vaak aanbevolen. We beseffen echter dat factoren als therapietrouw en leeftijd van de patiënt, comorbide aandoeningen, toevoegen of stoppen van andere medicatie, veranderingen in voedingspatroon en alcoholconsumptie, de optimale frequentie van langetermijnopvolging van de INR mee bepalen. Bij ouderen wordt de INR frequenter gecontroleerd, aangezien zij een grotere kans hebben op INR-schommelingen ten gevolge van comorbiditeit en interagerende comedatie¹⁷⁴. De INR-opvolging bij gestabiliseerde patiënten onder acenocoumarol en fenprocoumon is licht verschillend¹⁷⁵.

Basis voor de aanbeveling**Opvolging tijdens de opstartfase**

Deze aanbevelingen stroken met deze van de Vlaamse aanbeveling¹⁷⁶. De Amerikaanse richtlijn beveelt controle aan 'every few days' (om de enkele dagen)¹⁷⁷.

De gegevens voor acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) stroken met die uit de wetenschappelijke bijsluiter¹⁷⁸.

Opvolgen INR bij gestabiliseerde patiënten op warfarine

Deze aanbevelingen stroken met die van de Vlaamse aanbeveling Orale anticoagulatietherapie¹⁷⁹. De gegevens voor warfarine (Marevan®) stroken met deze van de Amerikaanse richtlijn¹⁸⁰, en de gegevens voor acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) stroken met de wetenschappelijke bijsluiter¹⁸¹.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN MEDICATIEGEBRUIK

In dit hoofdstuk worden enkel statines, diuretica, ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorantagonisten, de antidiabetica sulfonyleurea en metformine en schildkliermedicatie behandeld.

Klinische vragen

- Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met statines?
- Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met diuretica?
- Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorantagonisten?
- Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met diabetesmedicatie?

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met statines?

Aanbevelingen

- Bepaal vóór opstart GGT en ALT (GPT). Herhaal nadien alleen bij vermoeden van levertoxiciteit (GRADE 1C).
- Bepaal CK bij klachten of symptomen die kunnen wijzen op spieraantasting (myopathie en rhabdomyolyse) en bij bepaalde risicogroepen (nierfalen, hypothyreose, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten, antecedenten van spiertoxiciteit met statine of fibraat, alcoholverslaving of patiënten ouder dan 70 jaar) (GRADE 2C).

Voor toelichting en basis voor de aanbeveling, zie Labobepalingen in kader van cardiovasculair risicobeheer, zie blz. 10.

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met diuretica?

Aanbevelingen

Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule bij gebruik van thiazidediuretica.

Voor toelichting en basis voor de aanbeveling, zie Labobepalingen in kader van cardiovasculair risico, zie blz. 10.

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorantagonisten?

Aanbevelingen (GRADE 2C)

Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR :

- vóór de opstart;
- 1 tot 2 weken na opstart;
- bij optitreren van ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorantagonisten.

Voor toelichting en basis voor de aanbeveling, zie Labobepalingen in kader van cardiovasculair risico, zie blz. 10.

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met diabetesmedicatie?

Aanbevelingen

Bereken de eGFR vóór opstart van metformine of sulfonyleurea (GRADE 2C).

Voor toelichting en basis voor de aanbeveling, zie Labobepalingen in kader van diabetes mellitus, zie blz. 16.

PREANALYTISCHE FASE

BIJ HET AANVRAGEN VAN LABOBEPALINGEN

Klinische vragen

- Hoe optimaal een bloedstaal afnemen?
- In welke volgorde buisjes afnemen? Voor welke labobepalingen nuchter zijn?
- Hoe lang en bij welke temperatuur het bloed bewaren vóór afhaling?
- Hoe lang na bloedafname zijn bijkomende bepalingen mogelijk?
- Waarmee rekening houden voor een betrouwbare kaliumbepaling?
- Waarmee rekening houden bij afname, bewaring en transport van bloed voor INR-bepaling?

Hoe optimaal een bloedstaal afnemen?

Aanbevelingen

- Span knelband maximum een minuut aan en laat los van zodra het bloed in het buisje begint te vloeien.
- Zorg voor een sluitend identificatiesysteem (bijvoorbeeld naam van de patiënt op ieder buisje).
- Draai het buisje enkele keren (3-10) om.

Wanneer de knelband meer dan een minuut aangespannen blijft, is er risico op hemolyse en hemoconcentratie¹⁸². Zo krijgt men bijvoorbeeld een gemiddelde hemoglobine stijging van 3% (0,4 g/dL) na 1 minuut en van 7% (0,9 g/dL) na 3 minuten.

De buisjes worden bij voorkeur rechtop bewaard en vervoerd omdat dit de stolling bevordert en het risico op hemolyse vermindert. Dit is vooral belangrijk bij buisjes met separatorgel¹⁸³.

In welke volgorde buisjes afnemen?

Aanbevelingen

Neem de noodzakelijke buisjes af in deze volgorde:

- serumbuisje zonder stollingsactivator (rode dop en zonder vermelding stollingsactivator op etiket);
- citraat (stolling) (blauwe dop);
- serumbuisje met stollingsactivator (rode dop en met vermelding stollingsactivator op etiket);
- heparine (groene dop);
- EDTA (paarse dop);
- fluoride (grijze dop).

De meest frequent gebruikte tubes¹⁸⁴ zijn serum (rode dop), EDTA (voor perifeer bloedonderzoek en HbA1c; paarse dop), citraat (voor stollingstests; blauwe dop), fluoride (voor glucose; grijze dop). Er zijn in de huisartspraktijk weinig indicaties om bloed af te nemen met serumbuisjes (rode dop) zonder stollingsactivator. De aanwezigheid van

stollingsactivator staat altijd vermeld op het etiket van het buisje. Bij gebruik van een vleugelnaaldje, neemt men de citraattube niet als eerste af. Fluoridebuisjes worden steeds als laatste afgenomen omdat fluoride bepaalde enzymen inhibeert. Alleen wanneer PT (INR) en APTT nodig zijn, wordt er slechts één citraattube afgenomen. Bij gebruik van een vleugelnaaldje gebeurt de analyse pas op een tweede tube omdat het vleugelnaaldje eerst moet 'geprimed' of gepurgeerd worden. In dat geval neemt men twee buisjes af, werpt men het eerste weg. Zijn bijkomende stollings-tests nodig, dan raden we aan nog een extra citraattube af te nemen.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de richtlijnen van het 'Clinical and Laboratory Standards Institute'¹⁸⁵, de Vlaamse aanbeveling Orale anticoagulatietherapie¹⁸⁶, het naslagwerk van Guder et al.¹⁸⁷ en het artikel van Callam et al.¹⁸⁸

Voor welke labobepalingen nuchter zijn?

Aanbevelingen

- Nuchtere glykemie: 8 uur vóór afname niets eten, alleen water drinken.
- Triglyceriden: 12 uur vóór afname niets eten, alleen water drinken.
- LDL-cholesterol: 12 uur vóór afname niets eten, alleen water drinken.
- Totaal cholesterol en HDL-cholesterol alleen: patiënt hoeft niet nuchter te zijn.
- Serumijzer: 's morgens nuchter omwille van de dagschommelingen.
- Voor alle andere labobepalingen: patiënt hoeft niet nuchter te zijn, maar wacht best 2 à 3 uur na vetrijke maaltijd.

Voor de meeste analyses hoeft de patiënt niet nuchter te zijn. Twee uur na een standaardmaaltijd verschillen alleen volgende parameters meer dan 5% van het nuchterstaal: triglyceriden (78%), AST (25 %), bilirubine (16%), glucose (15%), fosfor 15%, ALT 5,5% en kalium (5,2%)¹⁸⁹.

Na een maaltijd kunnen de triglyceriden tot 9 uur lang verhoogd zijn, daarom blijft de patiënt het best 12 uur nuchter. Voor bepaling van schildklierhormoon vinden we - ondanks de dagschommelingen - in de literatuur geen indicatie om enkel 's morgens te prikken¹⁹⁰.

Het ijzergehalte varieert gedurende de dag behoorlijk (tot ca. 40%). Dus afname voor serumijzer gebeurt 's morgens nuchter.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de Vlaamse aanbevelingen Globaal cardiovasculair risicobeheer¹⁹¹ en Diabetes mellitus type 2¹⁹² en de 'Laboratory guidelines on management of lipids and other risk markers for cardiovascular disease prevention in clinical practice'¹⁹³.

Hoe lang en bij welke temperatuur het bloed bewaren vóór afhaling?

Aanbevelingen

- Bewaar het bloed niet langer dan 24 uur in de praktijk.
- Bewaar het bloed op kamertemperatuur.
- Hou zeker rekening met volgende kortere bewaartijden:
 - kalium niet langer dan 6 uur;
 - fosfor niet langer dan 1 uur;
 - PTH niet langer dan 6 uur, indien afname in serumbuisje;
 - moleculaire RNA-tests (bijvoorbeeld HCV-RNA) niet langer dan 2 uur op kamertemperatuur of 12 uur bij 4°C.

De hier aangegeven bewaartijden zijn te beschouwen als de tijd tussen afname en centrifugatie in het laboratorium. Dit is belangrijk om weten als de bewaartijd kort is. Zo is het bij een fosforbepaling beter dat de patiënt naar het labo gaat voor bloedafname.

De kortere stabiliteit kan verklaard worden door verschillende factoren ¹⁹⁴:

- Kalium: lekken uit de rode bloedcellen, waar de concentratie 30 maal hoger is dan in serum (zie verder, blz. 62).
- Fosfor: door fosfatase en vrijstelling uit de cellen.
- RNA: aanwezigheid van RNase in het bloed.
- PTH: instabiliteit van de eiwitstructuur.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de aangehaalde literatuur, de richtlijnen van het 'Clinical and Laboratory Standards Institute' ¹⁹⁵, de website www.diagnosticsample.com ¹⁹⁶, die gebaseerd is op de 'Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality supported by the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine', goedgekeurd door het 'Forum of European Societies of Clinical Chemistry (FESCC)'

Hoe lang na bloedafname zijn bijkomende bepalingen mogelijk?

Aanbevelingen

Tot 7 dagen na staalafname zijn bijkomende labobepalingen mogelijk.

Uitzonderingen:

- 1 dag voor rode bloedcellen, witte bloedcellen, wittebloedcellendifferentiatie, bloedplaatjes, Hb en Hct;
- 1 dag voor PTH;
- 3 dagen voor TSH;
- 4 dagen voor fosfor;
- 1 à 2 uur voor urinesediment.

Meestal worden de stalen gedurende één tot twee weken in het laboratorium bewaard, ingevroren of in de koelkast. In tabel 8 (blz. 81) wordt per analyse weergegeven hoe lang het bloed mag worden bewaard en hoe lang de parameter stabiel is in serum of plasma op kamertemperatuur en gekoeld.

Waarmee rekening houden voor een betrouwbare kaliumbepaling?

Aanbevelingen

- Neem het bloed correct af (prik vlot, laat patiënt geen vuist maken tijdens afname, span knelband maximum een minuut aan).
- Bewaar op $20 \pm 1^\circ\text{C}$, ook tijdens het vervoer tijdens huisbezoeken.
- Zorg voor transport naar het labo binnen de 6 uur, met het buisje rechtop in gethermostatiseerde dozen.
- Zijn deze voorwaarden niet vervuld, dan zijn de laboresultaten niet betrouwbaar. Zoek naar alternatieven: stuur de patiënt naar het labo voor bloedafname of doe een bloedafname in functie van de ophaling door het labo of spreek een extra ophaalbeurt af.

Kaliumbepaling is een belangrijke test. Zowel hyper- als hypokaliëmie kunnen fataal zijn. Als de temperatuur strikt gecontroleerd wordt ($20 \pm 1^\circ\text{C}$), blijft kalium 6 uur stabiel in ongecentrifugeerd bloed ¹⁹⁷. Bewaren in de koelkast is uit den boze. Als het bloed gekoeld wordt, zal de kaliumconcentratie in het buisje stijgen door hemolyse of door stopzetting van K/Na-ATPase in het membraan van de rode bloedcellen. Er bestaat een omgekeerde correlatie tussen de omgevingstemperatuur en de kaliumconcentratie. In de zomer kunnen de gemiddelde kaliumconcentraties door de hoge temperaturen dalen met 0,5 mmol/L ¹⁹⁸.

Een studie in het Verenigd Koninkrijk vond dat betere bloedafname-instructies (vermijden dat de patiënt een vuist maakt bij de afname) het aantal keren kaliëmie $>5,2$ mmol/L van 9 tot 6% verminderde ¹⁹⁹.

Bij hyperkaliëmie moet men steeds overwegen of deze reëel of eerder het gevolg is van een artefact. Een kunstmatig verhoogd kalium kan veroorzaakt zijn door een moeilijke bloedafname, een te lage bewaartemperatuur, hemolyse, alsook thrombocytose en ernstige leukocytose (maar die kunnen ook een hypokaliëmie veroorzaken).

De meest duidelijke indicatoren van pseudohyperkaliëmie zijn de klinische context en de nierfunctie (zie tabel 7). Bij een normale nierfunctie is reële hyperkaliëmie zeldzaam ²⁰⁰. Het

Tabel 7: Oorzaken van pseudohyperkaliëmie ²⁰¹.

Preanalytisch (afname en bewaring van het staal)

- moeilijke staalafname;
- patiënt maakte een vuist wanneer het bloed werd afgenomen;
- het bloedstaal werd geschud;
- er werd een te fijne naald gebruikt zodat het bloed in een fijne straal in de afnamebuis liep;
- contaminatie door anticoagulans van een ander staal (EDTA);
- afkoeling;
- te lange bewaring van het staal.

Bestaande ziekten en afwijkingen

- thrombocytose;
- ernstige leukocytose (kan ook pseudohypokaliëmie veroorzaken);
- erfelijke en verworven afwijkingen van de rode bloedcellen.

grootste risico hierbij is dat een hypokaliëmie wordt gemaskeerd: de kaliumbepaling geeft een normale waarde aan, terwijl er in werkelijkheid een hypokaliëmie aanwezig is.

Basis voor de aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de geciteerde literatuur.

Waarmee rekening houden bij afname, bewaring en transport van bloed voor INR-bepaling?

Aanbevelingen

- Plan bloedafname in de voormiddag (patiënt hoeft niet nuchter te zijn).
- Neem bloed af met een naald van 19 tot 22 gauge. Span knelband maximum één minuut aan, en maak die los van zodra het bloed in het buisje begint te vloeien.
- Vul 90% van het buisje.
- Draai het buisje meteen na bloedafname 2 à 3 keer voorzichtig om (niet schudden).
- Bepaal de INR bij voorkeur in de 6 uur na bloedafname ²⁰².
- Bewaar en vervoer het bloed op kamertemperatuur ²⁰³.

Bij een afname 's morgens kan de dosis van het orale anti-coagulans 's avonds eventueel aangepast worden. Zeker bij het kortwerkend acenocoumarol prikt men het best het bloed in de voormiddag en dient men de medicatie 's avonds toe. Men stelt immers een significant verschil in INR vast naargelang het product 25 uur of 15 uur vóór de bloedafname wordt ingenomen. Men raadt tevens aan om acenocoumarol steeds op hetzelfde tijdstip in te nemen ²⁰⁴.

Een vlotte punctie is belangrijk voor een correcte bepaling ²⁰⁵. Naalden dunner dan 19 à 22 gauge hebben door de tragere bloedafname een invloed op bepaalde stollingsparameters en geven mogelijk ook een lagere INR-waarde.

Stase ten gevolge van te laat losmaken van de knelband veroorzaakt hemoconcentratie met toename van factor VIII, von Willebrandfactor en tissue plasminogen activator met activatie van fibrinolyse ²⁰⁶.

Ongeacht de citraatconcentratie, leidt zowel ondervulling als overvulling van de buisjes tot een andere verhouding tussen citraat en calcium, wat de INR-bepaling zal beïnvloeden. Het labo voert dan ook meestal hierop geen bepaling uit ²⁰⁷.

In de literatuur is geen volledige overeenstemming te vinden over het nut van het omdraaien van de tube ²⁰⁸. Toch wordt aanbevolen het buisje 2 à 3 keer om te draaien zodat het bloed zich goed vermengt met het citraat. Kamertemperatuur is ideaal om het bloedstaal te bewaren. De stalen tijdens huisbezoeken bij koud of warm weer in de auto laten liggen, is af te raden. De INR-bepaling gebeurt het best binnen de 6 uur na de bloedafname, hoewel bepaling na 24 uur nog betrouwbaar is ²⁰⁹.

De (pre)analytische variabelen worden beïnvloed door de activatie van stolling, de citraat-plasmaverhouding en het verval van de individuele stollingsfactoren ²¹⁰. Het type orale anticoagulans speelt geen rol.

Basis voor de aanbeveling

De wetenschappelijke onderbouwing voor deze aanbevelingen is beperkt; er is dus geen reden om aan het ene advies meer belang te hechten dan aan het andere. De gevonden literatuur biedt geen sluitend antwoord ²¹¹.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

CARDIOVASCULAIR RISICO (GLOBAAL, HYPERTENSIE)

Welke labobepalingen (bij wie) om het cardiovasculaire risico te bepalen?

- Bepaal totaal cholesterol/ HDL-ratio bij alle patiënten ouder dan 50 jaar, en bij patiënten jonger dan 50 jaar (GRADE 1B) met:
 - verhoogde bloeddruk (systolisch ≥ 140 mmHg of diastolisch ≥ 90) of die bloeddrukverlagende medicatie gebruiken;
 - familiale voorgeschiedenis van vroegtijdig ischemisch incident;
 - heterozygote familiale hypercholesterolemie.
- Een bloedafname ter bepaling van het cardiovasculair risico is niet nodig bij patiënten met een toch al manifest verhoogd risico, m.n.:
 - gedocumenteerde cardiovasculaire antecedenten;
 - diabetes type 1;
 - diabetes type 2 én bijkomende risicofactoren (microalbuminurie, hypertensie, roken en familiaal risico) of ouder dan 50 jaar.
- Bepaal microalbuminurie bij patiënten met diabetes type 2 (GRADE 1B).

Welke labobepalingen bij medicamenteuze verlaging van het cardiovasculaire risico?**Statines**

- Bepaal totaal cholesterol en LDL-cholesterol vóór opstart van statines, en na 3 maanden behandeling om te controleren of de streefwaarden ondertussen zijn bereikt. Zo ja, volstaat een jaarlijkse bepaling (GRADE 1C).
- Bepaal vóór opstart GGT en ALT (GPT) en herhaal na opstart bij vermoeden van levertoxiciteit (GRADE 1C).
- Bepaal creatinekinase (CK) bij klachten of symptomen die kunnen wijzen op spieraantasting (myopathie en rhabdomyolyse) en bij bepaalde risicogroepen (nierfalen, hypothyreose, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten, antecedenten van spiertoxiciteit met statine of fibraat, alcoholverslaving of patiënten ouder dan 70 jaar) (GRADE 2C).

Bloeddrukverlagende medicatie

- Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule) bij gebruik van diuretica, ACE-remmers en angiotensine-2-antagonisten (GRADE 1C).
- Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR
 - 1) vóór opstart van de behandeling;
 - 2) 1 à 2 weken na opstart;
 - 3) bij optitreren van ACE-remmers en angiotensine-2 antagonisten (GRADE-2C).

Welke labobepalingen om secundaire hypertensie op te sporen?

Bepaal, afhankelijk van anamnese en specifiek klinisch beeld, proteïnurie, hematurie, en hypokaliëmie (GRADE 2C).

Welke labobepalingen om hypertensiegebonden orgaanschade op te sporen?

- Bepaal glykemie, serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule) en totaal cholesterol/HDL-ratio (GRADE 1C).
- Spoor proteïnurie en hematurie op.

Welke labobepalingen in de opvolging van ongecompliceerde hypertensie?

- Bepaal jaarlijks serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule).
- Schat jaarlijks het globale cardiovasculaire risico (totaal cholesterol/HDL-ratio).
- Bepaal proteïnen en microalbuminurie bij comorbiditeit of alarmtekens (GRADE 2C).

Welke labobepalingen in de opvolging van gecompliceerde hypertensie?

- Bepaal bij hypertensiepatiënten met niet-diabetische nierziekten (GRADE 2C):
 - serumcreatinine met eGFR, kalium, nuchtere glykemie, totaal cholesterol/HDL-ratio (frequentie afhankelijk van klaring);
 - tweemaal per jaar proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio op ochtendurine.
- Bepaal bij hypertensiepatiënten met diabetes mellitus type 2 (GRADE 2B) jaarlijks glykemie, totaal cholesterol/HDL-ratio en microalbuminurie.
- Bepaal bij hypertensiepatiënten met coronair lijden jaarlijks glykemie, totaal cholesterol/HDL-ratio (GRADE 2C).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

DIABETES MELLITUS TYPE 2

Wanneer en bij wie screenen naar diabetes?• **Screen naar diabetes bij (GRADE 1C):**

- alle 65-plussers;
 - 18- tot 45-jarigen:
 - met voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes
of
 - met voorgeschiedenis van stresshyperglykemie naar aanleiding van een interventie of ziekenhuisopname
of
 - als voldaan is aan **twee** van volgende voorwaarden:
 - ooit bevallen van een baby van $\geq 4,5$ kg;
 - diabetes bij eerstegraadsverwanten;
 - BMI ≥ 25 kg/m²;
 - buikomtrek van >88 cm (vrouwen) of >102 cm (mannen);
 - chronische corticoiden- of antihypertensiebehandeling.
 - 45- tot 64-jarigen, als voldaan is aan één enkele van bovenstaande voorwaarden.
- **De herhalingsfrequentie van screening hangt af van de glykemiewaarde (GRADE 2C):**
- om de drie jaar bij normale glykemie (<100 mg/dl);
 - jaarlijks bij gestoorde nuchtere glykemie (100-126 mg/dl);
 - jaarlijks bij voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes;
 - bij stresshyperglykemie (>126 mg/dl) nuchter bij medische stress zoals infectie, trauma, chirurgie, farmaca), controleer op nieuw buiten de acute periode, daarna jaarlijks;
 - 65-plussers worden jaarlijks gescreend, onafhankelijk van de gevonden glykemie waarde.

Welke labobepalingen om naar diabetes te screenen?

Bepaal nuchtere glykemie op een veneus bloedstaal. Het bepalen van HbA1c is een alternatief (GRADE 1B).

Welke labobepalingen om de diagnose van diabetes te stellen?

Bepaal nuchtere glykemie op veneus bloed. Het bepalen van HbA1c is een alternatief (GRADE 1B).

Welke diagnostische criteria om de diagnose van diabetes te stellen?

Stel de diagnose van diabetes na twee nuchtereglykemiebepalingen (op verschillende dagen) met een waarde van ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L).

Welke labobepalingen om nefropathie op te sporen?

- Bepaal jaarlijks creatinine met eGFR berekend aan de hand van de MDRD-formule (GRADE 1B).
- Bepaal jaarlijks microalbuminurie op ochtendurine uitgedrukt per gram creatinine (GRADE 1B).

Welke labobepalingen in de opvolging van het cardiovasculaire risico bij diabetes?

Bepaal jaarlijks cholesterol (totaal cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol) en triglyceriden (GRADE 1B).

Welke labobepalingen vóór opstart van diabetesmedicatie?

- Bereken de eGFR vóór de opstart van metformine (GRADE 2C).
- Bereken de eGFR vóór de opstart van sulfonyleurea (GRADE 2C).

Welke labobepalingen (en hoe vaak) in de opvolging van diabetes?

- Bepaal om de drie maanden nuchtere glykemie en HbA1c (GRADE 2C).
- Bepaal jaarlijks cholesterol (totaal, HDL + berekend), triglyceriden, microalbuminurie en creatinine met eGFR (GRADE 2C).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

OBESITAS

Welke labobepalingen (wanneer) om het cardiovasculaire risico bij obesitas in te schatten?

Bepaal nuchtere glykemie, totaal cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden (GRADE 1B) bij patiënten met een BMI >30 of een BMI tussen 25 en 30, bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico of patiënten vanaf 45 jaar met kenmerken van metabool syndroom (GRADE 1B).

Welke andere labobepalingen bij patiënten met obesitas?

Vraag geen andere labobepalingen aan, tenzij bij suggestieve klachten of tekenen (moeheid, lethargie, spierklachten ...), of na bariatrische chirurgie (GRADE 2C).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

LEVERLIJDEN

Wanneer screenen naar leveraandoeningen?

- **Screen:**
 - bij specifieke tekenen van een acute of chronische leveraandoening (GRADE 1B);
 - bij langdurige moeheid en/of algemene malaise die een leveraandoening doen vermoeden (GRADE 1C).
- **Screen, zelfs zonder tekenen van een leveraandoening, in geval van:**
 - risico op virushepatitis door seksueel risicogedrag (GRADE 2C), intraveneus druggebruik (GRADE 2B), bloedtransfusie vóór 1992 (GRADE 2C), prikaccident (GRADE 1C);
 - voorziene langdurige inname van statines en potentieel hepatotoxische medicatie zoals azoles (GRADE 2C).

Welke labobepalingen om naar leveraandoeningen te screenen?

- Bepaal GGT en ALT (GPT) (GRADE 1C).
- Bepaal alkalische fosfatase bij patiënten met verhoogd GGT en tekenen van een acute of chronische leveraandoening (GRADE 1C) (zie hoger).
- Bepaal naast GGT en ALT ook virusserologie bij risico op een virushepatitis (GRADE 2B):
 - HbsAG bij seksueel risicogedrag (GRADE 2C);
 - anti-HCV en HbsAG bij intraveneus druggebruik (GRADE 2B) en bij prikaccident (GRADE 1C);
 - anti-HCV bij bloedtransfusie vóór 1992 (GRADE 2C).
- Bepaal bilirubine bij twijfel over het bestaan van icterus (GRADE 1C).

Welke labobepalingen bij een verhoogd ALT?

- **Bij ALT (GPT) van $\leq 1,5$ maal de referentiewaarde:**
 - *zonder* levergebonden klachten: bepaal opnieuw ALT (GPT) na 1 à 3 maanden. Is deze dan nog steeds verhoogd, bepaal anti-HCV en HBsAG (GRADE 1C);
 - *met* levergebonden klachten of risico op hepatitis B of C: bepaal anti-HCV en HBsAG (GRADE 2C).
- **Bij ALT (GPT) van 1,5 tot 5 maal de referentiewaarde:**
 - en risico op hepatitis A: bepaal IgM-anti-HAV (GRADE 1C);
 - en risico op hepatitis B: bepaal HBsAg (GRADE 1C). Is deze negatief, bepaal dan anti-HBc (GRADE 2C);
 - en risico op hepatitis C-: bepaal anti-HCV (GRADE 1C). Is deze negatief, en is er kans op een acute infectie: bepaal dan HCV-RNA (GRADE 2C);
 - en inname van hepatotoxische medicatie (statines, azoles, ...): bepaal opnieuw ALT (GPT) 1 maand na stopzetten van de hepatotoxische medicatie (GRADE 1C);
 - en hemochromatose: bepaal %transferrinesaturatie en ferritine op een nuchter bloedstaal (GRADE 2C).
- **Bij ALT (GPT) ≥ 5 maal de referentiewaarde:**
 - bepaal IgM-anti-HAV, anti-HCV en HBsAg (GRADE 1C);
 - is de serologie normaal:
 - bepaal HCV RNA bij risico op acute hepatitis C-infectie (GRADE 1C);
 - bepaal CMV-, EBV-serologie (GRADE 2C).
 - bepaal ook de INR (snel afwijkend bij acute leverproblemen) (GRADE 1B).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

ZWANGERSCHAP EN PRECONCEPTIE

Welke labobepalingen om een zwangerschap vast te stellen?

- Bepaal urine-HCG (GRADE 1C).
- Bepaal serum-HCG enkel bij een twijfelachtig of onverwacht negatief urine-HCG-resultaat (GRADE 2C).

Welke labobepalingen in het begin van elke zwangerschap?

- Bepaal Hb, RBC en Hct (GRADE 1C).
 - behandel bij Hb < 11 g/100 ml met ijzersubstitutie;
 - bepaal bij Hb < 9.5 g/100 ml de soort anemie via ferritinebepaling (>30 µg/l);
 - bepaal pas na 4 weken ijzersubstitutie een Hb-elektroferese indien MCV < 80 of bij uitblijven respons;
 - herhaal de Hb-, Hct- en ferritinebepaling indien geen respons op de ijzersuppletie.
- Bepaal bloedgroep, rhesusfactor en irreguliere antistoffen (= indirecte coombs) (GRADE 1B).
- Bepaal rubella IgG (GRADE 1B).
- Bepaal toxoplasmosis IgM en IgG, indien er geen bewijs is van immuniteit (GRADE 1B).
- Bepaal TPHA of ELISA-test voor syfilis. Indien afwijkend, bepaal TPPA (Grade 1B).
- Bepaal hiv-antilichamen (GRADE 1A).
- Bepaal HepBsAg (GRADE 1A).
- Spoor asymptomatische bacteriurie op (GRADE 1A).
- Spoor proteïnurie op bij elke prenatale bloeddrukcontrole.
- Bepaal HCV-antistoffen in geval van risico op hepatitis C.
- Screenen naar CMV is niet aanbevolen (GRADE 1C)

Welke labobepalingen in het verdere verloop van elke zwangerschap?

- Tussen week 11 en 14 . Bepaal PAPP-A en vrij bèta-HCG (enkel na 'informed consent') om te screenen naar aneuploidie, i.c. Down-syndroom (GRADE 1B).
- Tussen week 24 en 28:
 - bepaal opnieuw Hb, RBC en Hct;
 - doe de glucosechallengetest met 50 g glucose (*zwangerschapsdiabetes*);
 - bepaal opnieuw de irreguliere antistoffen (= indirecte coombs).
- Tussen week 35 en 37: neem rectaal en vaginaal een wisser af om te screenen naar GBS (GRADE 2C).

Welke labobepalingen om zwangerschapsdiabetes op te sporen?

- Doe de glucosechallengetest met 50 g glucose (GRADE 1C) tussen week 24 en 28 (GRADE 1A).
- Screen vroeger, tussen week 16 en 18, bij patiënten die zwangerschapdiabetes hebben gehad of hiervoor een hoog risico hebben (BMI >30kg/m², baby met een geboortegewicht >4,5 kg, diabetes bij eerstegraadsverwant, etniciteit met hoge prevalentie van diabetes) (GRADE 2C).
- Spoor geen glucose op (GRADE 1B).

Welke labobepalingen zijn preconceptueel aanbevolen?

- Bepaal de antistoffen tegen toxoplasmosis (IgM en IgG) en rubella (IgG), indien niet bekend.
- Bepaal de ABO-bloedgroep en resusfactor D-status, indien niet bekend.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

ONVERKLAARDE MOEHEID

Welke labobepalingen (wanneer) bij onverklaarde moeheid?

- Vraag labobepalingen aan wanneer de moeheid meer dan een maand aanhoudt (GRADE 1B) of in geval van moeheid bij 65-plussers (GRADE 1C).
- Bepaal sedimentatie, Hb, nuchtere glykemie, TSH (inclusief vrij-T4 bij afwijkend resultaat) (GRADE 1B).
- Bepaal ook ferritine bij vrouwen op vruchtbare leeftijd (GRADE 2B).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Bij wie screenen naar nierinsufficiëntie?

Screen naar nierinsufficiëntie bij patiënten met:

- diabetes (GRADE 1C);
- hypertensie (GRADE 1C);
- ischemisch hartlijden en/of hartdecompensatie en/of perifeer vaatlijden en/of cerebraal vaatlijden (GRADE 1C);
- familiale voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie stadium 5 of familiale nierziekten (GRADE 2C).

Welke labobepalingen om te screenen naar nierinsufficiëntie?

- Bepaal creatinine met eGFR (berekend volgens de MDRD-formule) (GRADE 1A).
- Bepaal de albumine-creatinineratio bij diabetici.
- Bepaal de proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio bij niet-diabetici (GRADE 1B).

Hoe vaak screenen naar nierinsufficiëntie?

- Bepaal jaarlijks de eGFR bij alle risicopatiënten (GRADE 2C).
- Bepaal jaarlijks de albumine-creatinineratio bij diabetici (GRADE 2C).
- Bepaal bij risicopatiënten zonder diabetes de proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio. Hoe vaak, blijft onduidelijk (GRADE 2C).

Welke labobepalingen om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie te stellen?

- Bepaal de eGFR minstens driemaal in 90 dagen :
 - controleer de eGFR binnen de 2 weken na een eerste eGFR-resultaat van $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten;
 - stel de diagnose chronische nierinsufficiëntie als de eGFR gedurende minstens 90 dagen $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ is.
- Bepaal de proteïne-creatinineratio of albumine-creatinineratio bij eGFR $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (GRADE 1C).
- Bepaal het stadium van nierinsufficiëntie aan de hand van de eGFR .
- Bepaal Hb (indien dit nog niet gebeurde) vanaf stadium 3B (GRADE 1C). Bepaal in dit stadium ook PTH bij patiënten in het zorgpad.
- Bepaal PTH, calcium, fosfaat en vitamine D vanaf stadium 4 (GRADE 1C).

Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van chronische nierinsufficiëntie?

- Bepaal de eGFR regelmatig. De juiste frequentie is afhankelijk van de klinische situatie én het stadium (GRADE 1C).
- Bepaal jaarlijks de albumine-creatinineratio bij diabetici.
- Bepaal de proteïne-creatinineratio of de albumine-creatinineratio om de proteïnurie bij niet-diabetici te monitoren. Hoe vaak, blijft onduidelijk.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

SOA'S

Bij wie naar welke soa's screenen?

- Screen naar chlamydia en gonorroe bij heteroseksuele mannen en vrouwen zonder klachten, maar die ongerust zijn na een seksueel contact (GRADE 1B).
- Screen bij risicogroepen (mannen met homoseksuele contacten, prostitué(e)s, intraveneus druggebruikers, patiënten uit gebieden waar hiv of HBV endemisch is) naar chlamydia, gonorroe, syfilis, hiv en, indien niet gevaccineerd tegen het hepatitis B-virus (HBV), ook naar HBV (GRADE 1C).

Welke labobepalingen om een soa op te sporen (screening en diagnose)?**Chlamydia (GRADE 1B):**

- Bij een *asymptomatische* patiënt: neem eerstetraalsurine of vaginale swab af voor een amplificatietest (bijvoorbeeld PCR-test) of ELISA.
- Bij een *symptomatische* patiënt: neem bij voorkeur een cervicale of urethrale swab af (heeft grotere sensitiviteit dan urine) voor een amplificatietest.

Gonorroe (GRADE 1B):

- Bij een *asymptomatische* patiënt: neem eerstetraalsurine af voor een amplificatietest (bijvoorbeeld PCR-test) of ELISA. Indien niet beschikbaar, neem een cervicale of urethrale swab af voor een kweek.
- Bij een *symptomatische* patiënt: neem een cervicale of urethrale swab af voor een amplificatietest. Indien niet beschikbaar: neem een cervicale of urethrale swab af voor een kweek.

Syfilis (GRADE 2C):

Bepaal TPHA (of ELISA) en TPPA.

Hiv (GRADE 2C):

Bepaal anti-HIV1- en anti-HIV2-antilichamen.

Hepatitis B-virus (HBV) (GRADE 2C):

Bepaal HBsAg (indien niet gevaccineerd).

Herpes Simplex-virus (HSV) (GRADE 2C):

Stel de klinische diagnose op basis van het voorkomen van typische pijnlijke blaasjes die evolueren tot erosies. Indien klinisch onduidelijk, neem een swab af voor een amplificatietest of kweek.

Trichomonas (GRADE 2C):

Voer microscopisch onderzoek uit rechtstreeks op een vaginale swab, of neem een swab af voor een amplificatietest of kweek.

Hepatitis B-virus (HBV) (GRADE 2C):

Bepaal HBsAg op een bloedstaal.

Herpes Simplex-virus (HSV) (GRADE 2C):

Indien klinisch onduidelijk, voer amplificatietest of kweek uit op wisser.

Trichomonas (GRADE 2C):

Voer kweek of rechtstreeks onderzoek uit op wisser van vagina.

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

SCHILDKLIERLIJDEN

Wanneer screenen naar schildklierandoeningen?

Vraag alleen labobepalingen aan als anamnese, klinisch onderzoek of (familiale en persoonlijke) voorgeschiedenis doen denken aan een schildklierandoening (GRADE 1B) of voor de diagnostiek van voorkamerfibrillatie (GRADE 1B).

Welke labobepalingen om schildklierandoeningen op te sporen?

- Bepaal TSH (GRADE 1A).
- Bepaal vrij T4 bij een afwijkende TSH (GRADE 1A):
 - indien vrij T4 normaal is bij een verlaagde TSH, bepaal vrij T3 om een zeldzame T3-hyperthyreoïdie op te sporen (GRADE 1B);
 - bepaal sedimentatie en leukocyten bij vermoeden van een subacute thyreoïditis (pijn ter hoogte van de schildklierregio, koorts en malaise) (GRADE 1B);
 - bepaal TSH-R-As bij vermoeden van de ziekte van Graves (GRADE 1B).

Welke labobepalingen (hoe vaak) in de opvolging van schildklierandoeningen?

- Bepaal TSH en vrij T4 ten vroegste zes weken na elke dosisaanpassing van de medicamenteuze behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie tot stabiele dosis is bereikt.
- Na dosisstabilisatie, bepaal TSH en vrij T4 om de drie maanden gedurende een jaar (GRADE 2C).
- Na één jaar stabilisatie van de dosis, bepaal jaarlijks TSH en dit levenslang (GRADE 2C).
- Bepaal TSH indien er zich onder behandeling nieuwe klachten of symptomen optreden die kunnen wijzen op een schildklierandoening (GRADE 2C).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

ORALE ANTICOAGULATIETHERAPIE

Wat is de INR-streefwaarde bij orale anticoagulatietherapie?

- Streef bij vrijwel alle indicaties (DVT, longembolie, VKF zowel chronisch als paroxysmaal) een INR van 2,5 na (GRADE 1A).
- Spreek bij mechanische hartkleppen een klepspecifieke INR af met hartchirurg of cardioloog.
- Zorg ervoor dat INR niet meer dan 0,5 INR-eenheden afwijkt van de streefwaarde (GRADE 2C).

Hoe vaak INR bepalen bij patiënten op warfarine?

- Bepaal de INR op de derde dag na opstart van de warfarinebehandeling. Nadien om de 3 à 4 dagen tot stabiele onderhoudsdosis is bereikt (GRADE 2C).
- In de opvolging:
 - controleer INR minstens om de 4 weken eenmaal stabilisatie is bereikt (GRADE 2C);
 - volg patiënten boven de 75 jaar zeer nauwgezet op om INR binnen het therapeutisch bereik te houden, zeker in geval van comorbiditeit en polyfarmacie (GRADE 1C).

LABOBEPALINGEN IN HET KADER VAN

MEDICATIEGEBRUIK

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met statines?

- Bepaal vóór opstart GGT en ALT (GPT). Herhaal nadien alleen bij vermoeden van levertoxiciteit (GRADE 1C).
- Bepaal CK bij klachten of symptomen die kunnen wijzen op spieraantasting (myopathie en rhabdomyolyse) en bij bepaalde risicogroepen (nierfalen, hypothyreose, persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten, antecedenten van spiertoxiciteit met statine of fibraat, alcoholverslaving of patiënten ouder dan 70 jaar) (GRADE 2C).

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met diuretica?

- Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR (berekend aan de hand van de MDRD-formule bij gebruik van thiazidediuretica.

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorantagonisten?

- Bepaal kalium en serumcreatinine met eGFR :
 - vóór de opstart;
 - 1 tot 2 weken na opstart;
 - bij optitreren van ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorantagonisten.

Welke labobepalingen bij opstart en in de opvolging van een behandeling met diabetesmedicatie?

- Bereken de eGFR vóór opstart van metformine of sulfonylurea (GRADE 2C).

PREANALYTISCHE FASE BIJ HET AANVRAGEN VAN LABOBEPALINGEN

Hoe optimaal een bloedstaal afnemen?

- Span knelband maximum een minuut aan en laat los van zodra het bloed in het buisje begint te vloeien.
- Zorg voor een sluitend identificatiesysteem (bijvoorbeeld naam van de patiënt op ieder buisje).
- Draai het buisje enkele keren (3-10) om.

In welke volgorde buisjes afnemen?

Neem de noodzakelijke buisjes af in deze volgorde:

- serumbuisje zonder stollingsactivator (rode dop en zonder vermelding stollingsactivator op etiket);
- citraat (stolling) (blauwe dop);
- serumbuisje met stollingsactivator (rode dop en met vermelding stollingsactivator op etiket);
- heparine (groene dop);
- EDTA (paarse dop);
- fluoride (grijze dop).

Voor welke labobepalingen nuchter zijn?

- Nuchtere glykemie: 8 uur vóór afname niets eten, alleen water drinken.
- Triglyceriden: 12 uur vóór afname niets eten, alleen water drinken.
- LDL-cholesterol: 12 uur vóór afname niets eten, alleen water drinken.
- Totaal cholesterol en HDL-cholesterol alleen: patiënt hoeft niet nuchter te zijn.
- Serumijzer: 's morgens nuchter omwille van de dagschommelingen.
- Voor alle andere labobepalingen: patiënt hoeft niet nuchter te zijn, maar wacht best 2 à 3 uur na vetrijke maaltijd.

Hoe lang en bij welke temperatuur het bloed bewaren vóór afhaling?

- Bewaar het bloed niet langer dan 24 uur in de praktijk.
- Bewaar het bloed op kamertemperatuur.
- Hou zeker rekening met volgende kortere bewaartijden:
 - kalium niet langer dan 6 uur;
 - fosfor niet langer dan 1 uur;
 - PTH niet langer dan 6 uur, indien afname in serumbuisje;
 - moleculaire RNA-tests (bijvoorbeeld HCV-RNA) niet langer dan 2 uur op kamertemperatuur of 12 uur bij 4°C.

Hoe lang na bloedafname zijn bijkomende bepalingen mogelijk?

Tot 7 dagen na staalafname zijn bijkomende labobepalingen mogelijk.

Uitzonderingen:

- 1 dag voor rode bloedcellen, witte bloedcellen, wittebloedcellendifferentie, bloedplaatjes, Hb en Hct;
- 1 dag voor PTH;
- 3 dagen voor TSH;
- 4 dagen voor fosfor;
- 1 à 2 uur voor urinesediment.

Waarmee rekening houden voor een betrouwbare kaliumbepaling?

- Neem het bloed correct af (prik vlot, laat patiënt geen vuist maken tijdens afname, span knelband maximum een minuut aan).
- Bewaar op 20 ± 1°C, ook tijdens het vervoer tijdens huisbezoeken.
- Zorg voor transport naar het labo binnen de 6 uur, met het buisje rechtop in gethermostatiseerde dozen.
- Zijn deze voorwaarden niet vervuld, dan zijn de laboresultaten niet betrouwbaar. Zoek naar alternatieven: stuur de patiënt naar het labo voor bloedafname of doe een bloedafname in functie van de ophaling door het labo of spreek een extra ophaalbeurt af.

Waarmee rekening houden bij afname, bewaring en transport van bloed voor INR-bepaling?

- Plan bloedafname in de voormiddag (patiënt hoeft niet nuchter te zijn).
- Neem bloed af met een naald van 19 tot 22 gauge. Span knelband maximum een minuut aan en maak die los van zodra het bloed in het buisje begint te vloeien.
- Vul 90% van het buisje.
- Draai het buisje meteen na bloedafname 2 à 3 keer voorzichtig om (niet schudden).
- Bepaal de INR bij voorkeur in de 6 uur na bloedafname.
- Bewaar en vervoer het bloed op kamertemperatuur.

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

PATIËNTENFOLDER BLOED- OF URINEONDERZOEK

Hoe gebeurt een bloedafname/urineafname?

- Vooraf zal de huisarts u zeggen of u al dan niet nuchter moet zijn vóór de bloedafname. 'Nuchter' = niet eten of drinken in de 8 uur vóór de test (water drinken mag wel).
- Als u bang bent voor naalden of er ongemakkelijk door wordt, zeg dit dan op voorhand.
- De huisarts spant een band rond uw bovenarm en prikt met een fijne naald in een ader. Vaak zijn er meerdere buisjes nodig voor verschillende tests, maar de huisarts neemt steeds een kleine hoeveelheid bloed.
- Druk na de bloedafname enkele minuten op de plaats van de prik om blauwe plekken te beperken.
- Contacteer bij uitgesproken roodheid, zwelling en pijn na een bloedafname uw huisarts.
- Bij een urineonderzoek: zal de huisarts u zeggen of u al dan niet uw eerste ochtendurine moet opvangen en of u het eerste of middelste deel van uw urine dient op te vangen.

Wat gebeurt er na de bloedafname/urineafname?

- De huisarts schrijft op elk buisje uw naam en stuurt de buisjes naar het laboratorium. Uw huisarts ontvangt de resultaten van de tests.
- Uw huisarts spreekt met u af op welke manier u uw resultaat zal ontvangen.
- (Als u ongerust bent over het resultaat kan u een vriend/ familielid meenemen naar deze afspraak.)

Waarom vraagt uw huisarts een bloed of urineonderzoek aan?

- Om een diagnose te stellen: u bent ziek of heeft bepaalde klachten en uw huisarts wil weten welke ziekte u heeft of hoe ernstig uw ziekte is. Een bloed of urineonderzoek helpt hem om de juiste diagnose te stellen en een aangepaste behandeling te geven.
- Om de evolutie van een gekende ziekte te volgen vb. suikerziekte, schildklierproblemen, ...
- Om na te gaan of u risico loopt op bepaalde ziekten: wanneer uzelf of familieleden gezondheidsproblemen hebben (vb. suikerziekte, overgewicht, hoge bloeddruk) of vanaf een bepaalde leeftijd vb. 50j: cholesterol bepalen en o.a. daarmee het risico op hartproblemen,...
- Bij een aantal geneesmiddelen wordt uw bloed geregeld gecontroleerd om de nodige hoeveelheid geneesmiddel te bepalen of om neveneffecten van een geneesmiddel op te sporen.

Welke tests zal de huisarts aanvragen?

Wetenschappelijk onderzoek toont aan dat het geen zin heeft om uw bloed op alles te testen. Een diagnose wordt vooral gesteld op basis van de klachten, aangevuld met een goede vraagstelling door de huisarts en een goed onderzoek van de patiënt.

Meestal zijn enkele bloedtesten voldoende. Als er bepaalde tests afwijkend zijn, worden op hetzelfde bloedstaal nog aanvullende tests gevraagd. U moet dus geen 2^e keer geprikt worden.

Waarom niet 'alles' aanvragen?

- Een bloedonderzoek kan 'vals positief' zijn. Dit betekent dat bij u de bloeduitslag 'abnormaal' is maar dat u absoluut niet ziek bent. Hoe meer tests op uw bloed uitgevoerd worden, hoe meer kans op deze 'vals positieven'. Het gevaar is dan dat u onnodige onderzoeken en onnodige behandelingen krijgt en dat u onnodig ongerust bent.
- U moet ook weten dat je verre van 'alles' kan terugvinden in bloed, urine of stoelgang. Vb. De meeste kankers geven pas laattijdig aanleiding tot gestoorde labotesten, dus een zieke persoon kan toch een normaal bloedresultaat hebben.

Daarom is het belangrijk dat er enerzijds goed nagedacht wordt voor bloed wordt afgenomen en anderzijds dat deze resultaten altijd samen met andere klachten moet bekeken worden.

Wat bespreekt u best op voorhand met uw huisarts?**Indien uw huisarts een bloedonderzoek voorstel hebt u recht op alle grondige uitleg/informatie¹**

- Bespreek welke tests u verwacht en waarom. U huisarts doet een bloedafname om te kijken of u een virale of bacteriële infectie heeft en u wenst bvb uw bloedgroep te kennen.
- Bespreek ook welke onderzoeken u niet wenst. U wenst bvb geen levertesten te laten uitvoeren

Indien u zelf om een bloedonderzoek vraagt

Leg duidelijk uit waarom u dit wilt:

- U kunt uw huisarts helpen herinneren aan een risico dat u loopt vb. suikerziekte, omdat uw moeder aan deze ziekte lijdt of u ooit in het verleden zelf een verhoogde suikerwaarde had
- U kunt bezorgdheden uiten vb. de angst dat u door seksueel risicogedrag een ziekte hebt opgelopen, ...

Uw huisarts zal dan met u bespreken of dit onderzoek nu of in de toekomst zinvol is.

¹ Wet betreffende de rechten van de patiënt. 26/12/2002

Tabel 8: overzicht met preanalytische parameters.

Overzicht van de preanalytische parameters voor de in deze aanbeveling vermelde analyses: voorkeurstaal, andere mogelijke stalen, halfwaardetijd, stabiliteitsduur van de parameter in vol bloed bij kamertemperatuur en in serum of plasma bij 4-8°C en 20-25°C. Voor serologische analyses en analyses uitgevoerd met immunoassays is de geschiktheid van een heparine- of ander staal afhankelijk van de gebruikte methode. Gebruik de door het laboratorium aanbevolen afnamemethode²¹³.

Test	Voorkeurstaal	Andere mogelijke stalen	Halfwaardetijd	Stabiliteit in bloed* bij kamertemp	Stabiliteit in serum/plasma* 4-8°C	Stabiliteit in serum/plasma* 20-25°C
Alb/Cr-ratio	Ochtendurine	-			1 m	7 d
Alkalische fosfatase	Serum, heparine	EDTA	3-7 d	4 d	7 d	7 d
ALT	Serum, heparine	EDTA	48 u	7 d, dan daling	7 d	3 d
AST	Serum, heparine	EDTA	48 u	4 d, dan daling	7 d	3 d
Beta-HCG (s)	Serum, heparine		12-36 u		7 d	1 d
Beta-HCG (u)	Ochtendurine				48 u	
Bilirubine	Serum, heparine	EDTA	17 d	48 u (indirect: instabiel)	7 m	1 d
Bloedgroep						
Ca	Serum, heparine		1 u	2 d, dan daling	3 w	7 d
Chlamydia PCR urine						
Chlamydia wisser						
Cholesterol totaal	Serum	Heparine, EDTA		7 d	7 d	7 d
CK	Serum	Heparine, EDTA	18 u	7d, dan daling	1 m	4 u
Creatinine	Serum	Heparine, EDTA	minuten	2-3 d, dan stijging	7 d	7 d
Ferritine	Serum, heparine			24 u	7 d	7 d
Gamma-GT	Serum, heparine	EDTA	3 – 4 d	48 u	7 d	7 d
GBS						
Glucose	Fluoride		minuten	10 min Fluor. 24 u	7d	2 d
Gonokok PCR cervix, urethra						
Gonokok PCR Urine						
HAV IgM	Serum, heparine	EDTA			4 w	5 d
Hb A1c	EDTA		2 m	3 d	7 d	3 d
Hb elektroforese	EDTA					
Hct	EDTA	Heparine		1-4 d		
HCV	Serum, heparine	EDTA			4 w	7 d
HDL-cholesterol	Serum	Heparine, EDTA		2 d	7 d	2 d
Hematurie	Urine				1 – 3 u	4 – 8 u
Hemoglobine	EDTA	Heparine	2 m	4 d	7 d	4 d
Hep B c AI	Serum	Heparine			4 w	7 d
Hep B e Ag	Serum				4 w	7 d
Hep Bs Ag	Serum, heparine	EDTA			4 w	7 d

Test	Voorkeurstaal	Andere mogelijke stalen	Halfwaardetijd	Stabiliteit in bloed* bij kamertemp	Stabiliteit in serum/plasma* 4-8°C	Stabiliteit in serum/plasma* 20-25°C
Hep Bs AI	Serum, heparine	EDTA			4 w	7 d
Hiv	Serum				4 w	5 d
HSV cultuur						
HSV PCR						
INR	Citraat			4 u – 1 d	8 u – 1 d	4 u – 1 d
Irreg AS						
K	Heparine	Serum (hoger dan bij heparine)	minuten	1 u, dan stijging	6 w	6 w
LDL	Serum	EDTA		1 d, dan daling	7 d	1 d
Microalbumine	Urine			7 d	1 m	7 d
Na	Serum, heparine		minuten	4 d, dan daling	2 w	2 w
P	Heparine, Serum		minuten	1 u, dan stijging	4 d	1 d
PAPP-A						
Proteïne/Creat ratio	Urine			1 d	7 d	1 d
PTH	EDTA	Serum, heparine	3 min	6 u (EDTA: 2-3 d)	1 d	6 u
RBC	EDTA	Heparine		4-7 d		
Rhesus						
RO vaginaal						
Rode bloedcellen	EDTA	Heparine		4-7 d		4-7 d
RPR	Serum					
Rubella IgG	Serum, heparine	EDTA				
Sedimentatie	Citraat (1+4)	EDTA		2 u	12 u	
Toxoplasma IgG, IgM	Serum, heparine	EDTA				
TPHA, TPPA						
Trichomonas RO						
Triglyceriden	Serum, heparine,	EDTA	3 u – 3 d	7 d	7 d	2 d
TSH	Serum, heparine	EDTA	minuten	7 d	3 d	1 d
TSI						
Ureum	Serum, heparine	EDTA	minuten	48 u	7 d	7 d
Urinesediment	Urine			1 – 2 u	1 – 8 u	
Urinezuur	Serum, heparine	EDTA	minuten	7 d, dan stijging	7 d	3 d
VDRL	Serum					
Vit D	Serum, heparine	EDTA		3 d	7 d	3 d
Vrij T3	Serum, heparine	EDTA		24 u	2 w	1 d
Vrij T4	Serum, heparine	EDTA		24 u	8 d	2 d
WBC	EDTA	Heparine	6-7 u	7 d		

*: in bepaalde gevallen, vol bloed of urine; u: uren, d: dagen, w: weken, m: maanden

ELEMENTEN VOOR EVALUATIE

Om in de praktijk te kunnen beoordelen of er ook volgens de aanbeveling wordt gewerkt, is het noodzakelijk om te komen tot een set van valide indicatoren. Voor het ontwikkelen van indicatoren vormen de kernboodschappen het uitgangspunt. Het opstellen van kwaliteitsvolle en in de praktijk haalbare indicatoren is een proces apart. We beperken ons hier tot het aanreiken van elementen die tot evaluatie kunnen leiden:

- aantal en aard van de aangevraagde laboratoriumtests voor de indicaties uit de aanbeveling;
- gebruik van het probleemgericht laboaanvraagformulier;
- frequentie van laboratoriumtests bij de opvolging van een behandeling. Correct preanalytisch werken.

RANDVOORWAARDEN

- Elke huisarts moet de mogelijkheid krijgen om zich bij te scholen op vlak van de basisbegrippen van medische beslis-kunde om de diagnostische waarde van labotests correct in te schatten en om beter te communiceren met zijn patiënten over het nut van bloedonderzoek ²¹⁴.
- In de tweede lijn is bij aanvragen van labobepalingen een even correct beleid vereist ²¹⁵.
- De overheid dient hier haar verantwoordelijkheid te nemen en via repetitieve voorlichtingscampagnes patiënten te informeren over het (on)nut van bloedonderzoek ²¹⁶.
- Elke huisarts moet op een zo gebruiksvriendelijk en toegankelijk mogelijke manier kunnen beschikken over deze aanbeveling, het probleemgericht laboaanvraagformulier ²¹⁷ en de patiëntenfolder.
- Het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) moet de mogelijkheid bieden om de huisarts te herinneren als er follow-uplabo-bepalingen moeten gebeuren ²¹⁸.
- Er lijkt een sturende rol weggelegd te zijn voor de klinisch biologen.

RESEARCHAGENDA

- Nood aan onderzoek naar strategieën om het laboaanvraag-gedrag van huisartsen te verbeteren rekening houdend met niet-medische argumenten zoals angst en percep-tie van patiënten. Hier speelt de arts-patiëntcommunicatie een belangrijke rol, meer bepaald bij de bespreking van de patiëntverwachtingen ten aanzien van het bloedonderzoek en het (on)nut ervan.
- Nood aan goede onderzoeken in de huisartsgeneeskunde die nagaan of er met een beperkte laboaanvraag betere of slechtere resultaten (harde eindpunten) worden verkregen dan met een uitgebreid labo-onderzoek.
- Onderzoek naar strategieën om de betrokkenheid van patiënten te verhogen om een goede follow-up met labo-controlen te bewerkstelligen.

ECONOMISCHE BESCHOUWINGEN

Het Federaal Kenniscentrum (KCE) voerde in 2006 een studie uit ²¹⁹.

TOTSTANDKOMING

Auteurs

De auteurs van deze aanbeveling zijn drs. Marijke Avonts, Hanne Cloetens, Nicole Dekker, Nicolas Delvaux, An De Sutter, Christine Leyns, Peter Leysen, Jan Michels, Paul Van Royen (huisartsen), mevrouw Martine Goossens (weten-schappelijk medewerker) en drs. Anne Demulder en Alain Verstraete (klinisch biologen). De auteurs die hebben mee-gewerkt aan deelonderwerpen van deze aanbeveling zijn Philip Koeck, Esther van Leeuwen, Hilde Philips, Nathalie Van de Vyver, Veronique Verhoeven, Lieve Seuntjens en Johan Wens (huisartsen).

Methodologie en literatuuronderzoek

Deze aanbeveling kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (CEBAM) werd overeengekomen en schriftelijk vast-gelegd ²²⁰. Deze aanbeveling is grotendeels gebaseerd op bestaande Vlaamse aanbevelingen van Domus Medica. De auteurs gingen na of deze aanbevelingen nog recent waren, en actualiseerden ze wanneer dat niet meer het geval was. De aanbevelingen in verband met onverklaarde moeheid stoelen op de 'Recommandation de bonne pratique: la plainte fatigue en médecine générale' ²²¹. Voor de aanbevelingen in verband met leverlijden, schildklierlijden, chronische nierinsufficiëntie en soa pasten de auteurs de Adapte-procedure toe (zie verder).

Aanvullende literatuursearch van bestaande richtlijnen

De aanbevelingen voor het aanvragen van laboratoriumtests bij obesitas, cardiovasculair risicobeheer, hypertensie, diabe-tes, zwangerschap, preconceptie, onverklaarde moeheid en orale anticoagulantia zijn gebaseerd op bestaande richtlijnen; voor de gevolgde methodologie verwijzen we naar deze publi-caties. Behalve voor de aanbevelingen met betrekking tot orale anticoagulantia, gingen de auteurs telkens na of meer recente publicaties de oorspronkelijke aanbevelingen wijzigden.

Adapte-procedure voor chronische nierinsufficiëntie, schildklierlijden, soa en leverlijden.

Deze aanbeveling werd opgesteld volgens de Adapte-proce-dure ²²². Adaptatie omvat een aantal specifieke stappen: het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologi-sche kwaliteit ervan; nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen; nagaan of er voldoende methodologische en klinische consistentie is tus-sen de onderbouwende evidentie en de kernboodschappen; nagaan of de kernboodschappen naar de Belgische setting toe aanvaardbaar en toepasbaar zijn en ten slotte het selectief adapteren van relevante kernboodschappen. Andere stappen (het selecteren van klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts en gebruikers en patiënten, implementatie) verlopen overeenkomstig de procedure voor ontwikkeling van de novo richtlijnen.

De auteurs formuleerden de klinische vragen op basis van eigen ervaring. Aangezien de toetsing van aanbevelingen in het veld steeds vroeger gebeurt in het ontwikkelingsproces, werden de klinische vragen mede hierdoor gestuurd.

Met de zoektermen, specifiek voor het onderwerp van de aanbeveling, werd in grote online richtlijnzoekers en -bronnen (GIN, NEHL, National Clearinghouse) naar relevante richtlijnen gezocht. De zoektocht in deze richtlijnzoekers resulteerde in een variërend aantal potentieel relevante bronrichtlijnen. De richtlijnen werden een eerste maal gescreend op basis van relevantie; hieruit volgde een selectie. Deze richtlijnen werden beoordeeld aan de hand van de criteria van Agree I. Voor iedere richtlijn werd een beoordeling gemaakt en een besluit geformuleerd. Enkel de volgens Agree I hoogst scorende richtlijnen werden uiteindelijk behouden.

Voor de beoordeling van de inhoud van de geselecteerde richtlijnen werd in Microsoft Excel™ een matrix opgesteld met de klinische vragen. Uit alle geselecteerde richtlijnen werden, indien beschikbaar, per klinische vraag sleutelboodschappen geëxtraheerd en in de matrix gezet. Voor elk van de sleutelboodschappen werd nagegaan of:

• de vereiste deskundigheid aanwezig of bereikbaar is om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk uit te voeren;

• de nodige organisatorische randvoorwaarden (o.a. praktijkvoering) aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen;

• de economische of financiële randvoorwaarden aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartsenpraktijk toe te passen;

• de kernboodschap extrapoleerbaar is naar Vlaamse (Belgische) patiëntendoelgroep.

Op basis van deze gegevens beslisten de auteurs welke kernboodschappen (al dan niet aangepast aan de Vlaamse context) ze zouden overnemen. Onderstaande tabel 9 geeft summier meer concrete methodologische informatie per topic.

Publicaties aangebracht door de externe experts

Naast deze systematisch zoektocht naar richtlijnen maakten de auteurs gebruik van publicaties aangebracht door de experts.

Tabel 9: Methodologische informatie per de novo aanbeveling.

Topic	Zoekdatum	Zoekmachine	Zoekterm	Geselecteerde richtlijn (relevantie en AGREE-I)
Chronische nierinsufficiëntie	31/12/08	GIN National Library of Guidelines (UK) National Guideline Clearinghouse	Renal insufficiency, chronic Renal failure, chronic Kidney disease Kidney failure	NICE: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008. SIGN: Scottish intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008
Schildklierlijden	31/12/08	www.guideline.gov http://www.library.ns.uk/GUIDELINESFINDER/	Hyperthyroidism Hypothyroidism Thyroid function Thyroid dysfunction Thyroid function test	Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG Standaard Schildklierandoeningen. Huisarts Wet 2006;49:361-73. British Thyroid Association, the Association for Clinical Biochemistry and British Thyroid Foundation BTA, ACB, BTF et al. UK guidelines for the use of thyroid function tests. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation, July 2006. http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf (laatst geraadpleegd op 15 febr 2010).
Leverlijden	22/10/09	TRIP-database (reviews en guidelines)	Hepatitis Liver Tests Transaminase(s) Laboratory General practice	Liver Chemistry Abnormalities in Adults – Evaluation and Interpretation. Internet site British Columbia Guidelines. Beschikbaar via: http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/liver.pdf van Geldrop WJ, Numans ME, Berg HF et al. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. Internetsite Nederlands Huisartsen genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M22_std.htm#Richtlijnendiagnostiek Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Internet site Nederlands Huisartsen genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). Health Technol Assess 2009;13:a-156.
Soa	16/09/09	GIN NeHL guidelinefinder National Guideline Clearinghouse	Sexually transmitted diseases Sexually transmitted infections STD	Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. 2006. Via http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard soa-consult. Huisarts Wet 2004;47:636-51.

Toekennen van GRADE

Opdat de sleutelboodschappen zo uniform mogelijk op hun waarde beoordeeld zouden kunnen worden, werden daarbij, indien mogelijk, ook de toegekende niveaus van evidentie/graden van aanbeveling 'vertaald' naar het evidentieschema zoals aangeboden door de GRADE Working Group en aangepast volgens het Gradingstelsel²²³. De GRADE-werkgroep heeft echter nog geen schema ontwikkeld voor diagnostisch onderzoek, maar men kan ervan uitgaan dat een goed opgezet diagnostisch onderzoek, met name een onafhankelijke blinde vergelijking van een diagnostische test met een referentietest, ook als hoge kwaliteit van evidentie kan worden beschouwd.

Aangezien deze aanbeveling op verschillende richtlijnen is gebaseerd, pasten de auteurs GRADE op vier manieren toe.

- Als GRADE in de oorspronkelijke aanbeveling werd aangegeven, namen de auteurs deze classificatie over (hypertensie, orale anticoagulantia).
- Als niet GRADE maar een andere classificatie werd gebruikt in de oorspronkelijke richtlijn, vertaalden de auteurs het 'Type of evidence' uit de oorspronkelijke richtlijn naar een 'kwaliteit van bewijs', aangevuld met een 'graad van aanbeveling' om zo GRADE te bekomen (schildklier).
- Als er in de oorspronkelijke richtlijn geen classificatie werd toegekend, maar wel een kwaliteit van bewijs en een graad van aanbeveling, dan nog konden de auteurs een GRADE bepalen.
- Als de auteurs in de oorspronkelijke richtlijn helemaal geen onderbouwende studies terugvonden, kenden ze aan de aanbeveling geen GRADE toe.

Een meer gedetailleerde beschrijving van het toekennen van GRADE wordt op de website geplaatst.

Expertronde

De oorspronkelijke aanbevelingen die als basis dienden voor deze aanbeveling waren reeds door experts getoetst. Na goedkeuring van de commissie aanbevelingen van Domus Medica, legden de auteurs deze aanbeveling 'als geheel' opnieuw voor aan externe experts uit meerdere disciplines. Dit waren: dr. Jacintha van Balen (huisarts, NHG), prof. dr. Kris Poppe (endocrinoloog, Universitair Ziekenhuis Brugmann (VUB-ULB)), prof. dr. Dirk Devroey (huisarts, vakgroep Huisartsgeneeskunde VUB), prof. dr. Hans Van Vlierberghe (hepatoloog, UZ Gent), dr. Gijs Van Pottelbergh (huisarts, Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, K.U.Leuven), dr. Luc Bellemans (klinisch bioloog, Labo Medina), dr. Henk Louagie (klinisch bioloog hematologie, Labo AZ Sint-Lucas), dr. Jerina Boelens (klinisch bioloog - microbiologie in opleiding, Labo AZ Sint-Lucas) en prof. dr. Gert Verpooten (nefroloog, UZA). Aan deze experts werd gevraagd door wetenschappelijke literatuur onderbouwde opmerkingen te geven op de ontwerp-aanbeveling. De auteursgroep besprak alle commentaren systematisch, en bij consensus werd de aanbevelingstekst aangepast. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft.

Veldtoetsing

De oorspronkelijke aanbevelingen die als basis dienden voor deze aanbeveling waren in het veld (huisartsen) reeds getoetst. Als geheel werd deze aanbeveling opnieuw beoordeeld in vijf Vlaamse Lok-groepen (Aalst, Eernegem, Merkssem, Oostende en Oostvleteren en LOK Nummer 1377 van klinisch biologen) en twee Waalse GLEM's (Herchies en Stavelot). De belangrijkste toetsitems waren de haalbaarheid en toepasbaarheid van:

- het beperkt en gericht aanvragen van laboratoriumtests;
- een vaste frequentie van labo-onderzoeken bij het opvolgen van een behandeling;
- een probleemgericht aanvraagformulier;
- de aanbevelingen uit de 'nieuwe' stukken, zoals schildklierlijden, onverklaarde moeheid, leverlijden en nierinsufficiëntie;
- de presentatie van de aanbeveling: structuur van vraag en antwoord versus doorlopende tekst.

Om de toetsing voldoende te laten aansluiten bij de werkgevoonten in de verschillende Lok-groepen en GLEM's werd op voorhand een toetsingsprocedure afgesproken. De resultaten van de toetsing bij huisartsen werden samengevat, en de auteurs bepaalden nadien in consensus waar de ontwerp-aanbeveling moest worden aangepast.

De tekst werd tevens voor commentaar ingediend bij de redactie van Huisarts Nu. Deze besprak de ontwerp-aanbeveling en gaf vooral suggesties om de leesbaarheid van de tekst te verhogen. De ontwerp-tekst werd herwerkt volgens de opmerkingen van de redactie van Huisarts Nu en verder gefinaliseerd voor validatie.

Validering

De tekst werd op 9 september 2010 een laatste maal aangeboden aan de commissie aanbevelingen, en na goedkeuring, redactioneel afgewerkt. De ontwerp-aanbeveling werd op 20 oktober 2010 ingediend bij het Centre of Evidence Based Medicine (CEBAM) ter validatie. De aanbeveling werd door CEBAM gevalideerd op 8 maart 2011.

Update en financiering

Voor deze aanbeveling werd een literatuurzoektocht tot 30 juni 2010 verricht. De tekst zal regelmatig worden geactualiseerd. Hierbij worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij de totstandkoming van deze aanbeveling. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuursearch (richtlijnen, Cochrane en meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostisch onderzoeksresultaten) van de afgelopen periode. Hierbij wordt nagegaan of de kernboodschappen geldig blijven.

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze aanbeveling is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie. Bij aanvang van deze aanbeveling hebben de auteurs en de geraadpleegde experts verklaard welke relaties er bestaan met de farmaceutische industrie. Een overzicht is hiervan beschikbaar bij de Commissie Aanbevelingen Domus Medica.

NOTEN

noot 1

- De Sutter A, Van den Bruel A, Devriese S, et al. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 59A (D/2006/10.273/24).

noot 2

- De Sutter A, Van den Bruel A, Devriese S, et al. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 59A (D/2006/10.273/24).

noot 3

Voorbeeld: de prevalentie van leverlijden is in de algemene bevolking 4-5/1000. Het transaminase ALT heeft een specificiteit van 92-96% en een sensitiviteit van ongeveer 56%. Bij een patiënt zonder ernstige verdenking op leverlijden – zoals de meeste patiënten waarbij de huisarts bloed prikt – zal de positief voorspellende waarde van een verhoogd ALT slechts 3,6% zijn, de negatief voorspellende waarde 99,3%. Met andere woorden: bij een normale test is leverpathologie quasi uitgesloten, maar ook bij een gestoorde test is de kans nog erg klein. Stel dat bij de hepatoloog de voorafkansen op het vinden van leverpathologie 20% is, dan zal de positief voorspellende waarde van een verhoogd ALT veel groter zijn, namelijk 78%! De negatief voorspellende waarde is echter lager: 90%.

noot 4

- Sunderman FW. Current concepts of "normal values," "reference values," and "discrimination values" in clinical chemistry. *Clin Chem* 1975;21:1873-7.

noot 5

- De Sutter A, Van den Bruel A, Devriese S, et al. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 59A (D/2006/10.273/24).

noot 6

- Wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt. Belgisch Staatsblad, 26 september 2002.

noot 7

Centraal bij de berekening van de kostprijs is de B-waarde (in 2010: B=0,031098). Elke laboratoriumtest heeft een waarde die een veelvoud is van "B", en die zou moeten overeenkomen met de werkelijke kost van de analyse. Een voorbeeld: Bepaling van hemoglobine komt overeen met B40.

De totale kostprijs is de som van 2 bedragen: 1) een forfaitair honorarium, bepaald door de som van de B-waarden, én, 2) een bedrag dat overeenkomt met 25% van de totale B-waarde van de analyses. Zo bedraagt de kost voor een bepaling van hemoglobine (als enige laboratoriumtest op het aanvraagformulier) nu 20,89 euro (forfait voor totale B <700) + ((0,031098 euro x 40) x 25%) = 21,20 euro.

Bij aanvragen waarbij de som van de gevraagde analyses onder B700 blijft (en het forfait dus 20,89 euro bedraagt), is er geen remgeld op het forfait. Een labotest waarbij enkel hemoglobine bepaald wordt (of hemoglobine en een aantal andere tests met een totale som van B-waarden <700), is dus gratis voor de patiënt.

noot 8

- Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Juryrapport van de consensusvergadering van 14 mei 2009. Brussel: Riziv, 2009. Via <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/2009-05-14/pdf/lv.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 9

- Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005;165:138-45.

noot 10

De MONICA-studies en de PROCAM-Münster-studie hebben aangetoond dat de ratio totaalcholesterol/ HDL-cholesterol de beste lipidenparameter is om het risico op hart- en vaatziekten in de Europese populatie te voorspellen. Studies in de VS wijzen in dezelfde richting.

- De Henauw S, De Bacquer D, de Smet P, et al. Trends in coronary heart disease in two Belgian areas: results from the MONICA Ghent-Charleroi study. *J Epidemiol Comm Health* 1999;53:89-98.

- Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.

- Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attack? *Ann Intern Med* 1999;130:933-7.

In SCORE heeft HDL-cholesterol geen predictieve waarde, in tegenstelling tot resultaten van andere epidemiologische studies. Dit kan te wijten zijn aan het gebrek aan precisie van de labobepalingen van de HDL-waarde in sommige Europese landen. De kwaliteit van de HDL-bepaling in Belgische labo's is daarentegen optimaal en dus bruikbaar. Een laag HDL-cholesterol is een onafhankelijke risicofactor van hart- en vaatziekten. Gezonde leefgewoonten (regelmatige lichaamsbeweging, gezonde voeding, gewichtsverlies en rookstop) doen het HDL-cholesterol verhogen. De ratio weerspiegelt dus beter gezonde leefgewoonten dan de totale cholesterolwaarden. Het bepalen van de ratio is makkelijk uitvoerbaar in de praktijk, niet duur en vereist bovendien geen nuchtere bloedafname.

noot 11

- Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

noot 12

- Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Juryrapport van de consensusvergadering van 14 mei 2009. Brussel: Riziv, 2009. Via <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/2009-05-14/pdf/lv.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 13

Bij patiënten met predisponerende factoren voor het optreden van rhabdomyolyse worden voorzichtigheidshalve vóór de start van de statinebehandeling de creatinekinase (CK)-spiegels bepaald. Er is geen evidentie om bij asymptomatische patiënten onder behandeling met een statine systematisch het CK of andere spierenzymen te bepalen. Dit gebeurt echter wel bij optreden van pijn, zwaktegevoel of krampen ter hoogte van de spieren. Als de CK-spiegels meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarden bedragen, worden de statines gestopt.

- Statines en spiertoxiciteit. *Folia Pharmacotherapeutica* juli 2002. Via <http://www.bcfi.be/Folia/2002/F29N07D.cfm> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 14

- Hypertension in people who do not have diabetes. NHS Guideline http://www.cks.nhs.uk/hypertension_not_diabetic/management/quick_answers/scenario_on_antihypertensive_drug_treatment (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 15

- NHS Clinical Knowledge Summaries. Raadpleegbaar via http://www.cks.nhs.uk/lipid_modification_cvd_prevention/management/detailed_answers/primary_prevention/tests_before_drug_treatment (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 16

- Smellie WS, Wilson D, McNulty CA, et al. Best practice in primary care pathology: review. *J Clin Pathol* 2005;58:1016-24.

noot 17

- Food and Drug Administration (FDA): warnings and precautions for the use of simvastatine. Raadpleegbaar via http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019766s076bl.pdf.
- SMcKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):89C-94C. Raadpleegbaar via <http://www.ncrinc.net/Articles/Statin%20Safety%20Conclusions%20-%20Final.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 18

- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.

noot 19

- Hypertension in people who do not have diabetes. NHS Guideline http://www.cks.nhs.uk/hypertension_not_diabetic/management/quick_answers/scenario_on_antihypertensive_drug_treatment (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 20

- Folia 2009, juni: bijlage: <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/2008-11-27/pdf/cv.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 21

- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.

noot 22

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.

noot 23

- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38: 340-61.

noot 24

- Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

noot 25

- Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care. NICE Clinical Guideline 34. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.

noot 26

- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Domus Medica Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38: 340-61.

noot 27

- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Domus Medica Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38: 340-61.

noot 28

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV/WVVH, 2005.

noot 29

- Juryrapport van de Consensusvergadering van 6 mei 2004. Doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie. <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/2004-05-06/pdf/lv.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 30

- Er is een negatieve kosten-batenbalans en een aanzienlijke kans om hoogrisicogroepen te missen, terwijl heel wat mensen met een laag risico worden onderzocht en nodeloos ongerust worden gemaakt.
- Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1563-80.

noot 31

- www.iph.fgov.be/epidemiologie/epin/crospnl/consensusdiabete.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)
- In de nieuwe "Clinical Practice Recommendations" van de American Diabetes Association (ADA) van 2010 wordt de risicogroep echter uitgebreid, met meer aandacht voor overgewicht en obesitas. Bij een BMI >25 kg/m² zou er op elke leeftijd een screening naar diabetes moeten gebeuren, zelfs al is dat de enige risicofactor. Indien er geen risicofactoren zijn, kan screening naar diabetes starten vanaf de leeftijd van 45 jaar.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2010;33(Supplement 1)

noot 32

- <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epin/crospnl/consensusdiabete.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 33

- De laboratoriumtest wordt bij voorkeur uitgevoerd in een labo dat een door de 'National Glycohemoglobin Standardization Program' (NGSP)

erkende methode gebruikt en gestandaardiseerd is volgens de toets gebruikt in de 'Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)'.

noot 34

- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2010;33(Supplement 1).

noot 35

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Diabetes. Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV, WVVH, 2005.

noot 36

- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:S37-42.

noot 37

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl.1):S11-S61.

noot 38

- Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Munter P. Comparison of A1c and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among US adults. *Diabetes Care* 2010;33(1):95-7.

noot 39

- Van 't Riet E, Alsema M, Rijkelloikhuisen J, et al. Relationship between A1c and glucose levels in the General Dutch population. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.

noot 40

- Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.

noot 41

- Het meest voorkomende lipidenpatroon bij diabetes type 2-patiënten bestaat uit verhoogde triglyceriden en een lage HDL-cholesterol. De LDL-cholesterolwaarden verschillen meestal weinig van die van niet-diabetespatiënten, zodat de dyslipidemie op het eerste gezicht niet zo 'ernstig' lijkt. Insulineresistente diabetes type 2-patiënten vertonen echter vaker kleinere dense LDL-partikels ('small dense LDL') die zeer atherogeen zijn. Deze partikels worden niet gedoseerd in klinische laboratoria. Men mag aannemen dat hun gehalte verhoogd is bij hypertriglyceridemie. Voor behandelingsdoelen verwijzen we naar de aanbeveling "Diabetes mellitus type 2".

noot 42

- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al, on behalf of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type 2 diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001;101:671-9.

noot 43

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Diabetes. Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV, WVVH, 2005.

noot 44

- Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.

noot 45

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Diabetes. Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV, WVVH, 2005.

noot 46

- Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36: 339-69.

noot 47

- Thomas T, van der Weijden BB, van Drenth AFM, et al. NHG-Standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1991;34:551-7.
- International Diabetes Federation (IDF). www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV-WVVH, 2005.

noot 48

- Management of obesity (115). A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010.

noot 49

- Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.

noot 50

- Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children (CG43). London: NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- Management of obesity (115). A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010

noot 51

- van Geldrop WJ, Numans ME, HF Berg, et al. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet* 2007;50:666-81. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M22_std.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 52

- Depistage de l'hépatite C: populations à dépister et modalités de déistage. Recommandations du comité d'experts reuni par l'ANAES. January 2001.
- US Preventive task force. Screening for Hepatitis C in adults. *Ann Intern Med* 2004;140:462-4.

noot 53

- <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)
- http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 54

- Volledige lijst hepatotoxische medicatie: allopurinol, amfotericine B, amiodarone, amoxicilline + clavulaanzuur, angiotensineconversie-enzyminhibitoren, androgenen en anabole steroïden, sommige anti-AIDS-middelen (bijvoorbeeld didanosine, nevirapine en stavudine), H₂-antihistaminica, antimycotica van de azoolgroep (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol), bepaalde antitumorale middelen (bijvoorbeeld de antimetaboliëten), azathioprine, benzbro-maron, carbamazepine, chinolonen, cyproteronacetaat, dantroleen, felbamaat, fenothiazinen en thioxanthenen, glitazonen, isoniazide, leflunomide, macroliden, methylidopa, NSAID's (bijvoorbeeld diclofenac, nimesulide, sulindac), paracetamol (bij overdosis), β -lactamase-resistente penicillines (bijvoorbeeld flucloxacilline), progestagenen, retinoïden, rifampicine, SSRI's, sulfasalazine, sulfamiden (hypoglykemiërend of antibacterieel), tacrolimus en sirolimus, terbinafine, tetracyclines, thyreostatica, tricyclische antidepressiva en aanverwanten, valproïnezuur.
- Meldingen van hepatotoxiciteit met recent gecommercialiseerde geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica*, juli 2005. Te raadplegen via <http://www.bcfi.be/fofia/index.cfm?FoliaWelk=F32N07B> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 55

- Aertgeerts B, Buntinx F, Ansoms S, Fevery J. Detectie van alcoholmisbruik of -afhankelijkheid in de huisartsenpraktijk: diagnostische nauwkeurigheid van vragenlijsten en laboratoriumtests. *Huisarts Nu* 2002;31:468-79.

noot 56

- Om problematisch alcoholgebruik in de huisartspraktijk op te sporen, heeft de bepaling van gamma-GT, MCV en CDT (koolhydraat deficiënt transferrine), AST, ALT, en urinezuur een minder goede sensitiviteit en specificiteit dan vragenlijsten, maar kunnen wel motiverend werken.

noot 57

- van Geldrop WJ, Numans ME, HF Berg, et al. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet* 2007;50:666-81. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M22_std.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 58

- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Website Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 59

- Depistage de l'hépatite C: populations à dépister et modalités de déistage. Recommandations du comité d'experts reuni par l'ANAES. January 2001.
- US Preventive task force. Screening for Hepatitis C in adults. *Ann Intern Med* 2004;140:462-4.

noot 60

- Liver Chemistry Abnormalities in Adults – Evaluation and Interpretation. Website British Columbia Guidelines. Beschikbaar via: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/liver.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 61

- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Website Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)
- Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009;13:a-156.

noot 62

- Meerkerk GJ, Nijoo KH, Bongers IMB, et al. Comparing the diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean cell volume in a general practice population. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1052-9.
- Aertgeerts B, Buntinx F, Ansoms S, Fevery J. Detectie van alcoholmisbruik of -afhankelijkheid in de huisartsenpraktijk: diagnostische nauwkeurigheid van vragenlijsten en laboratoriumtests. *Huisarts Nu* 2002;31:468-79.
- Multidisciplinaire richtlijn: stoornissen in het gebruik van alcohol. Internet site CBO Nederland. Beschikbaar via: http://www.cbo.nl/Downloads/202/sv_alcohol_09.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 63

- Bepaling van GGT heeft geen toegevoegde waarde om de oorzaak van de leverschade te achterhalen. In de huisartspraktijk is de sensitiviteit van GGT om alcohol(ge/mis)bruik aan te tonen bij vrouwen 6,5%, bij een specificiteit van 91,8% (voorafkans 5%; PPV: 3,6%, NPV: 95,4%). Voor mannen is de sensitiviteit 6,8% en specificiteit 95,5% (voorafkans 13%; PPV: 19,1% en NPV: 86,7%).
- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Website Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 64

- Richtlijn prikaccidenten. Internetsite RIVM Nederland. Beschikbaar via: http://www.rivm.nl/Images/Landelijke%20Richtlijn%20Prikaccidenten%20nieuw_tcm91-37931.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)
- Follow-up van prikaccidenten. Internet site orde van geneesheren. Beschikbaar via: <http://www.ordomedic.be/nl/adviezen/advies/follow-up-van-prikaccidenten> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 65

- Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009;13:a-156.

noot 66

- Giboney P. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Phys* 2005;71:1105-10. Beschikbaar via: [http://www.diagori.it/InternetMedico/ArticoliMedici/GastroenterologiaEpatologia/Mildly%20Elevated%20Liver%20Transaminase%20Levels%20in%20the%20Asymptomatic%20Patient%20\(AAFP,15032005\).pdf](http://www.diagori.it/InternetMedico/ArticoliMedici/GastroenterologiaEpatologia/Mildly%20Elevated%20Liver%20Transaminase%20Levels%20in%20the%20Asymptomatic%20Patient%20(AAFP,15032005).pdf) (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 67

- Dom G, Van Hoecke S, Goossens M, et al. Problematisch alcoholgebruik: aanpak door de huisarts. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2011;40:S137-56.

noot 68

- Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16 031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998;129:954-61.
- Iron overload – Investigation and management 2006. Internet site British Columbia Guidelines. Beschikbaar via: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/ironoverload.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 69

- Viral hepatitis testing 2005. Internet site British Columbia Guidelines. Beschikbaar via: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/vihep.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)
- Liver Chemistry Abnormalities in Adults – Evaluation and Interpretation. Website British Columbia Guidelines. Beschikbaar via: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/liver.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 70

- van Geldrop WJ, Numans ME, HF Berg, et al. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet* 2007;50:666-81. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M22_std.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 71

- van Geldrop WJ, Numans ME, HF Berg, et al. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet* 2007;50:666-81. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M22_std.htm (laatst geraadpleegd op 17 september 2010)

noot 72

- Laboratory guideline for serological testing for suspected viral hepatitis 2006. Internet site TOP Alberta. Beschikbaar via: http://www.topalbertadoctors.org/informed_practice/clinical_practice_guidelines/complete%20set/Hepatitis/hepatitis_guideline.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)
- Viral hepatitis testing 2005. Internet site British Columbia Guidelines. Beschikbaar via: <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/vihep.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 73

Vals-positieve anti-HCV-tests (EIA, soms kan ook de RIBA in dezelfde gevallen een aspecifieke of moeilijk te interpreteren reactie geven) komen voor bij actieve chronische auto-immune hepatitis, alcoholische leveraandoeningen en andere aandoeningen die hypergammaglobulinemie veroorzaken. Een vals-negatieve uitslag kan voorkomen bij immunosuppressie, bijvoorbeeld aids. Een zwak positieve anti-HCV-test moet bevestigd worden met een tweede antilichaamdetectietest of PCR; sensitiviteit is dan 98,15% en specificiteit 98,33%. Bij een voorafkans van 1% op hepatitis C, betekent dit een positieve predictieve waarde van 55%.

noot 74

- Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009;13:a-156.

noot 75

- Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009;13:a-156.

noot 76

- Seuntjens L, Neirinckx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98. Ook via http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/H35_5_AB_Zwanger.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 77

- <http://www.prodigy.nhs.uk/ProdigyKnowledge/Guidance/ScenarioView.aspx?GuidanceId=37278&ScenarioId=171553&hierarchy=Id171553%2cId171553#Nodel171553> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 78

- Oldenzil JH, Flikweert S, Daemers DOA, et al. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:369-87.

<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M32/std.htm#4> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

Noot 79

- Goldbloom RB, for the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Screening for hemoglobinopathies in Canada. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Health Canada, 1994:206-18.

noot 80

- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.

noot 81

- Nigro G, Adler S, La Torre R, et al. Passive immunisation during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350-62.

noot 82

- Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: NICE, maart 2008.

noot 83

- Nevens F. De epidemiologie en kliniek van chronische hepatitis C. *Vlaams Infectieziektenbulletin* 2003;46. Te raadplegen via <http://www.zorg-en-gezondheid.be/defaultSubsite.aspx?id=9932> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 84

- Crowther CA. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization. The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

noot 85

- Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:765-73.
- Erythrocytenimmunisatie en zwangerschap, richtlijn nr 50. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, maart 2003.

noot 86

- Sorensen T, Larsen SO, Christiansen M. Weight adjustment of serum markers in early first trimester prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25:484-8.

noot 87

- Smaill F. Antibiotics for ASB in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000490.

noot 88

- Nicholson WK, Fleisher LA, Fox HE, Powe NR. Screening for gestational diabetes mellitus. A decision and cost-effectiveness analysis of four screening strategies. *Diabetes Care* 2005;28:1482-4.

noot 89

- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97 (revised 1999; republished 2003).

noot 90

- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.

noot 91

- Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study : paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Am J Obstet* 2010;202:654.e1-6.

noot 92

- Berger H, Crane J, Armson A, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:894-912.

noot 93

- Seuntjens L, Neirinckx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98. Ook via http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/H35_5_AB_Zwanger.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

ries/aanbevelingen/H35_5_AB_Zwanger.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 94

- Lodewijcks K, Peeters G, Spitz B, et al. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschapen. KCE reports 6A. Brussel: KCE, 2004. Te raadplegen op www.kce.fgov.be

noot 95

- Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: NICE, maart 2008.

noot 96

- Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-12):1-23.
- Beaulieu MD. Screening and vaccinating adolescents and adults to prevent congenital rubella syndrome. Canadian Task Force on Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994:126-33.
- Donders GG. Surveillance of infection during pregnancy: the boundary between routine screening and symptom-driven diagnosis [proefschrift]. Katholieke Universiteit Leuven, 1997.

noot 97

- Seuntjens L, Neirinx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98. Ook via http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/H35_5_AB_Zwanger.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 98

- Samyn E, Bastiaens H, De Sutter A, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preconceptieadvies. *Huisarts Nu* 2008;37:240-50. Ook via http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/H37_5_ABV_preconceptie-screen.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 99

- De Vries H, Fechter MM, Koehoorn J, et al. Moeheid. *Huisarts Wet* 2002;45:27-31.

noot 100

- Koch H, van Bokhoven MA, ter Riet G, et al. Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: what does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *Br J Gen Pract* 2009;59(561):e93-100.

noot 101

- Van Bokhoven MA, Koch H, van der Weijden T, et al. Influence of watchful waiting on satisfaction and anxiety among patients seeking care for unexplained complaints. *Ann Fam Med* 2009;7:112-20.

noot 102

- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Website Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 103

- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Website Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 104

- Magnette C, Gerard B. La plaine fatigue en médecine générale, Recommandations de bonne pratique. Société Scientifique de Médecine Générale, septembre 2005. Via <http://www.ssmg.be/new/index.php?Page=91> (laatst geraadpleegd op 19 december 2009)

noot 105

- De Vries H, Fechter MM, Koehoorn J, et al. Moeheid. *Huisarts Wet* 2002;45:27-31.

noot 106

- Van Haaren KAM VH, Van Vliet S, et al. NHG-Standaard Urineweginfectie (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2005;8:341-52.

noot 107

- Magnette C, Gerard B. La plaine fatigue en médecine générale, Recommandations de bonne pratique. Société Scientifique de Médecine Générale, septembre 2005. Via <http://www.ssmg.be/new/index.php?Page=91> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 108

- De Vries H, Fechter MM, Koehoorn J, et al. Moeheid. *Huisarts Wet* 2002;45:27-31.
- Koch H, van Bokhoven MA, ter Riet G, et al. Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: what does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *Br J Gen Pract* 2009;59(561):e93-100.
- Nijrolder I, van der Windt D, de Vries H, van der Horst H. Diagnoses during follow-up of patients presenting with fatigue in primary care. *CMAJ* 2009;181:683-7.

noot 109

- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. Website Nederlands Huisartsen Genootschap. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 110

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 111

- Scottish intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008.

noot 112

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV/WWVH, 2005.

noot 113

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 114

- Gouden standaard kan omschreven worden als "GFR meting dmv inulin, 51Cr-EDTA, 125I-iothalamate and iohexol"
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 115

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 116

- Scottish intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008.

noot 117

Tabel: equivalentietabellen. Urine-eiwitten: albumine-creatinineratio, 24-uursproteïne-excretie

albumine-creatinineratio	proteïne-creatinineratio ²	protein-excretie (g/dag)
30 mg/mmol	ongeveer 50 mg/mmol	ongeveer 0,5 g/dag
70 mg/mmol	ongeveer 100 mg/mmol	ongeveer 1 g/dag

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 118

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV/WWVH, 2005.

noot 119

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 120

- Diagnosis and management of chronic kidney disease. Edinburgh: Scottish intercollegiate Guidelines Network, 2008.

noot 121

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2:Suppl 1):S1-S266.

noot 122

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 123

- Zorgpad Chronische Nierinsufficiëntie. Riziv. Via <http://www.zorgtraject.be/NL/index.asp> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 124

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

noot 125

- Diagnosis and management of chronic kidney disease. Edinburgh: Scottish intercollegiate Guidelines Network, 2008.

noot 126

- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control.

noot 127

- Verhoeven V, Avonts D, Peremans L, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Actieve opsporing van chlamydia trachomatis in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2004;33:182-98.

noot 128

- Verhoeven V, Avonts D, Peremans L, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Actieve opsporing van chlamydia trachomatis in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2004;33:182-98.

noot 129

- Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard. Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.

noot 130

- Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard. Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.

noot 131

- Verhoeven V, Avonts D, Peremans L, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Actieve opsporing van chlamydia trachomatis in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2004;33:182-98.

noot 132

- Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard. Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.

noot 133

- Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. 2006. Via <http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 134

- Defraye A, Crucitti T, Ducoffre G, et al. Incidence des infections à *Neisseria gonorrhoeae* en Belgique: tendances 2000-2006. *Revue Medicale de Bruxelles* 2009;30:93-8.

noot 135

- Seuntjens L, Neirincx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98. Ook via http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/H35_5_AB_Zwanger.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

ries/aanbevelingen/H35_5_AB_Zwanger.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 136

- Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. 2006. Via <http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 137

- Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard. Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.

noot 138

- Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. 2006. Via <http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 139

- Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard. Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.

noot 140

- Verhoeven V, Avonts D, Peremans L, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Actieve opsporing van chlamydia trachomatis in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2004;33:182-98.
- Van Bergen MAEJ, Dekker HJ, Boeke PJA, et al. NHG-Standaard. Het soa-consult. *Huisarts Wet* 2004;47:636-51.
- Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. 2006. Via <http://www.bashh.org/documents/59/59.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 141

- British Thyroid Association, the Association for Clinical Biochemistry and British Thyroid Foundation BTA, ACB, BTF et al. UK guidelines for the use of thyroid function tests. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation, July 2006. http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 142

- Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG Standaard Schildklierandoeningen. *Huisarts Wet* 2006;49:361-73.

noot 143

- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-35.

noot 144

- Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003419.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-5.
- Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson P. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996;276:285-92.
- Powe NR, Danese MD, Ladenson PW. Decision analysis in endocrinology and metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:89-111.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-5.

noot 145

- United States Preventive Service Task Force USPSTF. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140:125-7.
- Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003419.

noot 146

- Tell R, Sjodin H, Lundell G, et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:303-8.
- Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:97-101.

- Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, et al.. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2892.
- Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:128-31.
- Gomez JM, Gomez N, Amat M, et al. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:184-91.

noot 147

- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-77.
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:13-27.

noot 148

- Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001;11(5):511-9.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.

noot 149

- Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-13.

noot 150

- Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: Diagnosis and treatment. *Thyroid* 1999;9:647-52.

noot 151

- d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, et al. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:942-7.

noot 152

- Amino N, Tada H, Hidaka Y, et al. Therapeutic controversy: Screening for postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1813-21.
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3561-6.
- Muller A F, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: Recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-30.
- Hamburger JL. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 1992;2:219-24.

noot 153

- Wizemann TM, Pardue M-L. Sex affects health. Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter? Washington: National Academy Press, 2001.

noot 154

- Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabetic Medicine* 1995;12:622-7.

noot 155

- Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1985;139:636-9.
- Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arc Dis Child* 1998;79:242-5.
- Borstlap R, Nijenhuis ThA, Siderius EJ, Van Wouwe JP. Optimale medische begeleiding van kinderen met het syndroom van Down. *Tijdschr Kindergeneeskde* 2000;68:189-93.

noot 156

- Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur Endocrinol* 1996;134:568-75.

noot 157

- Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Eng J Med* 1992;327:94-8.

noot 158

- Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood

disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004;4:25.

- Hofmann PJ, Nutting DO, Kotter MR, Herzog G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord* 2001;66:75-7.
- Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:185-91.
- Fraser SA, Kroenke K, Callahan CM, et al. Low yield of thyroid-stimulating hormone testing in elderly patients with depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:302-9.

noot 159

- Rege V, Mojiminiyi O, Wilcox H, Barron J. Comparison of Kodak Amerlite FT4 and TSH-30 with T4 and TSH as first-line thyroid function tests. *Clin Biochem* 1996;29:1-4.

noot 160

- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.

noot 161

- <http://www.riziv.fgov.be/care/nll/nomenclature/pdf/art24.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 162

- Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG Standaard Schildklierandoeningen. *Huisarts Wet* 2006;49:361-73.

noot 163

- British Thyroid Association, the Association for Clinical Biochemistry and British Thyroid Foundation BTA, ACB, BTF et al. UK guidelines for the use of thyroid function tests. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation, July 2006. http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 164

- Wiersinga WM. Onzekerheden over het nut van behandeling van subklinische schildklierfunctiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2006;150:71-4.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-74.

noot 165

- Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG Standaard Schildklierandoeningen. *Huisarts Wet* 2006;49:361-73.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-35.
- Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003419.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-5.

noot 166

- Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG Standaard Schildklierandoeningen. *Huisarts Wet* 2006;49:361-73.

noot 167

- British Thyroid Association, the Association for Clinical Biochemistry and British Thyroid Foundation BTA, ACB, BTF et al. UK guidelines for the use of thyroid function tests. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation, July 2006. http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 168

- De aanbevelingen in deze tekst zijn gemaakt voor warfarine. Zij gelden ook voor acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) op voorwaarde dat er rekening gehouden wordt met het verschil in halfwaardetijd!
- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI. 2008.

noot 169

- Michels J, Demulder A, Dirven K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.

noot 170

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S160-S98.

noot 171

- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.

noot 172

- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.
- O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs: initiation of warfarin therapy with a loading dose. *Circulation* 1968;38:169-77.

noot 173

- INR-opvolging van acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) tijdens de opstartfase:
- Fenprocoumon (Marcoumar®): INR wordt voor de eerste keer bepaald vóór het instellen van de behandeling en vervolgens dagelijks of om de twee dagen. Daarna, gedurende de volgende 3 tot 4 weken, wordt de bepaling 1 tot 2 keer per week herhaald.
- Acenocoumarol (Sintrom®): Vóór aanvang van de behandeling en tot het moment waarop de coagulatiestatus gestabiliseerd is binnen het therapeutische bereik, moet de INR dagelijks worden gemeten. Later kan de periode tussen de bepalingen worden verlengd, afhankelijk van de stabiliteit van de INR-resultaten.

noot 174

- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.
- McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg J, et al. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:157-63.

noot 175

- INR-opvolging bij gestabiliseerde patiënten voor acenocoumarol (Sintrom®) of fenprocoumon (Marcoumar®):
- Fenprocoumon (Marcoumar®): Gezien de constante activiteit van Marcoumar®, kunnen één of twee bepalingen per maand volstaan, zodra voldoende ervaring met het effect van de onderhoudsdosis werd opgedaan.
- Acenocoumarol (Sintrom®): De geschiktheid van de onderhoudsdosis moet regelmatig worden beoordeeld aan de hand van de INR, d.w.z. ten minste éénmaal per maand.

noot 176

- Michels J, Demulder A, Dirven K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.

noot 177

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S160-S98.

noot 178

- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI. 2008.

noot 179

- Michels J, Demulder A, Dirven K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.

noot 180

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:S160-S98.

noot 181

- Wetenschappelijke Bijsluiter. Compendium AVGI. 2008

noot 182

- Ernst DJ, Ballance LO, Calam RR, et al. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- Kiechle FL, Betsou F, Blakeney J, et al. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.

noot 183

Indien de buisjes met separatorgel niet rechttop bewaard worden, zal fibrine zich aan de dop vasthechten. Deze fibrinedraden, die rodebloedcellen vangen, zullen na centrifugatie in het labo boven de gel komen, het serum contamineren met rodebloedcellen en fibrine.

noot 184

Deze kleuren zijn geldig voor buisjes van Becton Dickinson en Terumo (de marktleiders). Bij Sarstedt zijn ze iets verschillend.

noot 185

- Ernst DJ, Ballance LO, Calam RR, et al. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- Kiechle FL, Betsou F, Blakeney J, et al. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.

noot 186

- Michels J, Demulder A, Dirven K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.

noot 187

- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Diagnostic sample: from the patient to the laboratory. 4th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2009.

noot 188

- Calam R, Cooper M. Recommended "order of draw" for collecting blood specimens into additive-containing tubes. *Clin Chem* 1982;28:1399.

noot 189

- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Diagnostic sample: from the patient to the laboratory. 4th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2009.

noot 190

- Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002. <http://www.aacc.org/members/nacb/Archive/LMPG/ThyroidDisease/Pages/default.aspx> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 191

- Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

noot 192

- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Diabetes Mellitus type 2. Gent/Berchem: VDV/WVVH, 2005.

noot 193

- Royal Belgian society for clinical Chemistry. Laboratory Guidelines on Management of Lipids and Other Risk Markers for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2009 [cited 2010 June 27]; Available from: <http://www.bvkc.be/FilePresentations/GuidelinesCVD.pdf> (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 194

Een Deense studie in huisartspraktijken vond dat alle parameters gedurende 5-6 uur stabiel waren voor zover ze tussen 20 en 25°C bewaard werden en dan meteen gecentrifugeerd. De beste resultaten werden bekomen indien de stalen bij 21 ± 1°C bewaard en bij 21 ± 1°C rechttop getransporteerd werden door een koerierdienst. In deze studie waren de meest gevoelige laboratoriumtests kalium, fosfor, ALT, GGT en LDH, vooral bij blootstelling aan hoge temperaturen gedurende de zomer.

- Jensen EA, Stahl M, Brandslund I, Grinsted P. Stability of heparin blood samples during transport based on defined pre-analytical quality goals. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:225-34.
Centrifugatie bij de huisarts is arbeidsintensief en duur. Verder doet transfer van het plasma naar een andere buisje het risico op staalverwisseling en infectie stijgen.
- Royal Belgian society for clinical Chemistry. Laboratory Guidelines on Management of Lipids and Other Risk Markers for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2009 [cited 2010 June 27]; Available from: <http://www.bvkc.be/FilePresentations/GuidelinesCVD.pdf>

noot 195

- Ernst DJ, Ballance LO, Calam RR, et al. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- Kiechle FL, Betsou F, Blakeney J, et al. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.

noot 196

- The quality of diagnostic samples. 2010 [cited 2010 June 25]; Based on Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality supported by the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. Approved by the Forum of European Societies of Clinical Chemistry (FESCC). Available from: http://www.diagnosicsample.com/laatst_geraadpleegd_op_15_maart_2011

noot 197

- Een oudere studie vond zelfs dat kalium gedurende 16 uur stabiel bleef bij 18°C. Bij 4°C was de gemiddelde kaliumconcentratie gestegen tot $6,2 \pm 0,8$ mmol/L. Met een 23-gauge naald waren de kaliumconcentraties 0,3 mmol/L hoger dan met een 19-gauge naald. Bij 17°C, 20°C, 23°C en 25°C waren de maximale afwijkingen van de kaliumconcentratie na 8 uur respectievelijk +0,7, -0,4, -0,3 en +0,2 mmol/L. De gemiddelde afwijking van de beginwaarde (3,96 mmol/L) bij 20°C was 0,06, 0,04, 0,06, 0,12 en 0,16 mmol/L na respectievelijk 4, 6, 8, 10 en 12 uur.
- Verresen L, Lins RL, Neels H, Debroe ME. Effects of Needle Size and Storage-Temperature on Measurements of Serum Potassium. *Clinical Chemistry*. 1986 Apr;32(4):698-9.

noot 198

- Masters PW, Lawson N, Marenah CB, Maile LJ. High ambient temperature: a spurious cause of hypokalaemia. *BMJ* 1996;312:1652-3.

noot 199

- Bailey IR, Thurlow VR. Is suboptimal phlebotomy technique impacting on potassium results for primary care? *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 3):266-9.

noot 200

- Smellie WS. Spurious hyperkalaemia. *BMJ* 2007;334:693-5.

noot 201

- Smellie WS. Spurious hyperkalaemia. *BMJ* 2007;334:693-5.

noot 202

- van Geest-Daalderop J, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, et al. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.
- Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disorders* 2008;8:1.

noot 203

- van Geest-Daalderop J, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, et al. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and general performance of coagulation assays. Approved guideline H21-A3, 3rd ed. Wayne, PA: NCCLS, 1998.

noot 204

- van Geest-Daalderop J. Antistolling binnen de grenzen [proefschrift]. Universiteit Amsterdam, 2008.

noot 205

- van Geest-Daalderop J, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, et al. Pre-analytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio laboratory test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.

noot 206

- Pollack B, Schved J-F, Boneu B. Preanalytical recommendations of the "Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)" for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31:61-8.
- Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Short-term venous stasis influences routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:453-8.

noot 207

- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing 2.5- ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.

noot 208

- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing 2.5- ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.
- van Iversen LH. Pre-analytic variation in the measurement of sensitive markers of coagulation and fibrinolysis The influence of venipuncture and mixing of blood. *Haemostasis* 1997;27:119-24.
- van Geest-Daalderop J, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, et al. Pre-analytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio laboratory test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.
Soms wordt geen verschil gevonden:
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport and processing of blood specimens for testing Plasma based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, Approved guideline-5TH Edition 2008 H21-A5 replaces H21-A4, Vol 23 n°35.

noot 209

- Ernst DJ, Ballance LO, Calam RR, et al. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- Kiechle FL, Betsou F, Blakeney J, et al. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disorders* 2008;8:1.

noot 210

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma- Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI H21-A5, 2008; Vol 28, n°5.

noot 211

- Blombäck M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, et al, on behalf of the ISTH SSC subcommittee on women's health issues. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:855-8.
- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing 2.5- ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.
- Seamark D. Validation of current practice and a near patient testing method for oral-anticoagulant control in general practice. *J R Soc Med* 1997;90:657-60.
- British Standards Institution. Precision of Test Methods I: Guide For Determination and Reproducibility For a Standard Test Method, BS5497, part 1. London: BSI, 1987.
Toch doen de WHO en de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek enkele aanbevelingen.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 1 .Geneva, 15 January 2002. Via whqlibdoc.who.

int/hq/2002/WHO_DIL_LAB_99.1_REV.2.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

- Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen. Sectie Stolling van de SKML, Voorschoten, 2008. Via www.nvkc.nl/kwaliteitsborging/documents/preanalytischevoorschriftenstolling.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

Ook in het artikel van Van Geest-Daolderop worden enkele adviezen gegeven in verband met punctie, analyse en transport.

- van Geest-Daolderop J, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, et al. Pre-analytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio laboratoriumtest and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.

noot 212

Er zijn contacten geweest met laboratoria die interesse vertoonden om dit aanvraagformulier als deel van hun elektronische aanvraagmodule te gebruiken.

noot 213

- Kiechle FL, Betsou F, Blakeney J, et al. Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline. 6th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- The quality of diagnostic samples. 2010 [cited 2010 June 25]; Based on Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality supported by the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. Approved by the Forum of European Societies of Clinical Chemistry (FESCC). Available from: <http://www.diagnosticsample.com/>
- Wu AH. Tietz clinical guide to Laboratory tests. 4th ed. St. Louis: Saunders - Elsevier; 2006.

noot 214

Uit de veldtoetsing blijkt dat veel huisartsen een diagnose missen erger vinden dan onnodige ongerustheid of overbodige onderzoeken/behandelingen. Veel huisartsen zijn ervan overtuigd dat veel laboratoriumtests aanvragen goede geneeskunde is.

noot 215

Uit de veldtoetsing blijkt dat veel huisartsen wel beseffen dat in de tweede lijn de prevalentie van aandoeningen verschilt van deze in hun praktijk, maar stellen vast dat bij verwezen patiënten vaak een zeer uitgebreide set laboratoriumtests wordt uitgevoerd. Bij de opvolging van chronische problematiek (bijvoorbeeld diabetes) menen ze dat ook specialisten hetzelfde stramien moeten volgen. Het zorgtraject diabetes kan hier een bijdrage leveren.

noot 216

Uit de veldtoetsing blijkt dat huisartsen overtuigd zijn dat een aanbeveling alleen onvoldoende leidt tot een 'correct' laboratoriaanvraagbeleid. Er

is een geïntegreerde aanpak nodig, waaronder een sensibilisering van de bevolking. Patiënten verwachten immers veel van een bloedonderzoek.

noot 217

Uit de veldtoetsing blijkt dat er voor- en tegenstanders zijn voor het gebruik van een probleemgericht laboanvraagformulier. Sommigen vinden het een goed hulpmiddel om gericht een aanvraag te doen zonder iets te vergeten, menen het ook te kunnen gebruiken als voorlichtingsmateriaal voor de patiënt en willen het graag gekoppeld zien aan specifieke dossiers (bijvoorbeeld diabetesdossier) in het EMD. Anderen vinden het maar niets, weten zelf wel wat er moet aangevraagd worden of voelen zich vernederd.

noot 218

Uit de veldtoetsing blijkt de noodzaak om in eigen praktijk een systeem te voorzien om met 'reminders' te kunnen werken. In vele gevallen zal dit neerkomen op een ondersteunende EMD-module voor planningsturing. Vaak zal de patiënt ook zijn verantwoordelijkheid moeten nemen en op de afgesproken tijdstippen een labocontrole laten doen (therapietrouw).

noot 219

- De Sutter A, Van den Bruel A, Devriese S, et al. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. KCE reports 59A. Brussel: KCE, 2007. Ook raadpleegbaar via http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=8948&CREF=9556 (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 220

- Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. algemeen stramien voor de ontwikkeling van aanbevelingen van goede medische praktijkvoering. Berchem/Brussel: Domus Medica/SSMG, september 2007.

noot 221

- http://www.ssmg.be/new/files/RBP_Fatigue.pdf (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 222

De ADAPTE-procedure is een internationaal stapsgewijze en gestructureerde procedure voor het adapteren van richtlijnen naar de lokale context. De werkgroep koos om deze procedure toe te passen aangezien deze internationaal almaar meer opgang kent, en als gevalideerd 'framework' wordt beschouwd door tal van grote richtlijnontwikkelaars. Deze procedure werd uitgewerkt door de ADAPTE Working Group:

- Burger J. Guideline adaptation: a new approach to guideline development. 11 October 2006 Budapest.
- Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18:167-76.
- Manual for Guideline Adaptation Version 1.0 - 2007. Via www.adapte.org (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

noot 223

- www.gradeworkinggroup.org/index.htm (laatst geraadpleegd op 15 maart 2011)

LIJST VAN AFKORTINGEN

In deze aanbeveling wordt veelvuldig gebruik gemaakt van afkortingen, eigen aan de klinische biologie. Om de vlotte leesbaarheid van de tekst te behouden opteren we om de meeste afkortingen niet steeds voluit te vermelden in de aanbeveling, maar de verklaring van de afkortingen hieronder alfabetisch op te sommen:

- ALT: alanine aminotransferase
- Anti-HAV: hepatitis A-virusantistoffen
- Anti-HBc: hepatitis B-core antistoffen
- Anti-HBs: anti-HBs antilichamen
- Anti-HBV: hepatitis B-virusantistoffen
- Anti-HCV: hepatitis C-virusantistoffen
- CK: creatinekinase
- CMV: cytomegalovirus
- EBV: Epstein-Barrvirus
- EDTA: ethyleendiaminetetra-azijnzuur
- eGFR: estimated glomerular filtration ratio of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid
- GBS: groep B-streptokokken
- GGT: gamma-GT
- GPT: glutamaat pyruvaat transaminase
- HAV: hepatitis A-virus
- Hb: hemoglobine
- HbA1c: hemoglobine van het type A1c
- HbeAg: hepatitis Be Antigen
- HbsAG: hepatitis B surface Antigen
- HBV: hepatitis B-virus
- HCG: humaan choriongonadotrofine
- Hct: hematocriet
- HCV: hepatitis C-virus
- HCV-RNA: hepatitis C-virus ribonucleïnezuur
- HDL: high-density lipoproteïne
- HSV: herpes simplex-virus
- IgG: immunoglobuline G
- IgM: immunoglobuline M
- INR: international normalized ratio
- LDL: low-density lipoproteïne
- MCV: mean corpuscular volume
- MDRD-formule: modification of diet in renal disease
- PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A
- PCR: polymerase chain reaction
- PTH: parathormoon (= parathyroïdhormoon)
- RBC: rode bloedcellen
- RPR-test: rapid plasma reagin
- TBG: thyroxine-binding globulin
- TPHA: treponema pallidum hemagglutination
- TPPA: treponema pallidum particle agglutination
- TSH: thyroïd stimulerend hormoon
- TSH-R-As: TSH-receptor stimulerende immuunoglobulinen
- TSI: thyroïd stimulerend immunoglobuline
- VDRL-test: venereal disease research laboratory

AANVRAAG VAN LABORATORIUMTESTS DOOR HUISARTSEN DEEL 2

Gevalideerd door Cebam in april 2012

AUTEURS

P. LEYSEN, M. AVONTS, H. CLOETENS, N. DELVAUX,
P. KOECK, V. SAEGEMAN, A. VERSTRAETE, J. MICHELS

INLEIDING	S1
LABOTESTS IN HET KADER VAN ANEMIE	S1
LABOTESTS IN HET KADER VAN JICHT	S4
LABOTESTS IN HET KADER VAN REUMATOÏDE ARTRITIS	S5
LABOTESTS IN HET KADER VAN DIARREE	S5
LABOTESTS IN HET KADER VAN LONGEMBOLIE	S8
LABOTESTS IN HET KADER VAN ACUUT CORONAIR SYNDROOM	S9
LABOTESTS IN HET KADER VAN HARTFALEN	S10
KERNBOODSCHAPPEN	S11
ANEMIE	S11
JICHT EN REUMATOÏDE ARTRITIS	S11
DIARREE	S12
LONGEMBOLIE, ACUUT CORONAIR SYNDROOM, HARTFALEN	S12
INFORMATIE VOOR EN BETROKKENHEID VAN DE PATIËNT	S12
HULPMIDDELEN VOOR DE HUISARTS	S12
ELEMENTEN VOOR EVALUATIE	S12
RANDVOORWAARDEN	S13
RESEARCHAGENDA	S13
ECONOMISCHE BESCHOUWINGEN	S13
TOTSTANDKOMING	S13
AUTEURS	S13
METHODOLOGIE EN LITERATUURONDERZOEK	S13
EXPERTRONDE	S14
VELDTOETSING	S14
VALIDERING	S14
UPDATE EN FINANCIERING	S14
NOTEN	S15

AANVRAAG VAN LABORATORIUMTESTS DOOR HUISARTSEN DEEL 2

Gevalideerd door Cebam in april 2012

P. LEYSEN, M. AVONTS, H. CLOETENS, N. DELVAUX, P. KOECK, V. SAEGEMAN, A. VERSTRAETE, J. MICHELS

OMSCHRIJVING

Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, Verstraete A en Michels J. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 2. Antwerpen: Domus Medica vzw 2012.

AUTEURS

P. Leysen, huisarts te Wilrijk, verbonden aan de vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

M. Avonts, huisarts te Antwerpen, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

H. Cloetens, huisarts te Brugge, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

N. Delvaux, huisarts te Lissewege, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

P. Koeck, huisarts te Antwerpen, projectmedewerker Commissie Richtlijnen;

V. Saegeman, klinisch bioloog UZ Leuven;

A. Verstraete, verbonden aan de vakgroep Klinische biologie, microbiologie en immunologie, UGent;

J. Michels, huisarts te Tielt en senior richtlijnontwikkelaar.

INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn richtinggevend als ondersteuning en een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

INLEIDING

De motivatie, het doel, de patiëntenpopulatie en de setting is gelijklopend met de eerste richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen'.¹

LABOTESTS IN HET KADER VAN

ANEMIE

Klinische vragen

- Welke labotest aanvragen om de diagnose van anemie te stellen?
- Welke labotests aanvragen om te differentiëren tussen een micro-, normo- en macrocytaire anemie?
- Welke bijkomende labotests aanvragen om het type anemie te specificeren?

Welke labotest aanvragen om de diagnose van anemie te stellen?

Aanbeveling

Bepaal Hb om de diagnose van anemie te stellen. Er is sprake van anemie indien Hb <13 g/dL (mannen), <12 g/dL (niet-zwangere vrouwen), <11 g/dL (zwangere vrouwen).

Toelichting

Anemie wordt per definitie vastgesteld door de bepaling van de hemoglobine. De vernoemde afkappunten zijn door de WHO bepaald en kunnen verschillen met regionaal gehanteerde referentiewaarden.^{2,3}

Basis voor deze aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op afkapwaarden die gedefinieerd zijn door de WHO en die overgenomen zijn door de guidelines waarop deze richtlijn is gebaseerd.^{2,4,5}

Disclaimer

Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

Welke labotests aanvragen om te differentiëren tussen een micro-, normo- en macrocytaire anemie?

Aanbeveling

Bepaal het mean corpuscular volume (MCV) om een microcytaire van een normo- of macrocytaire anemie te onderscheiden:

- microcytair: MCV <80 fl
- normocytair: 80 fl < MCV <100 fl
- macrocytair: MCV >100 fl

Toelichting

De indeling van anemie op basis van de gemiddelde grootte van de erytrocyt, uitgedrukt in femtoliter (fl), is de eerste stap om het type anemie vast te stellen. Bijkomende labotests en klinische gegevens zijn nodig om het type anemie en de onderliggende oorzaak verder te specificeren.

Basis voor deze aanbeveling

Deze aanbeveling is consistent met de standaard 'Anemie' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).³

Welke bijkomende labotests aanvragen om het type anemie te specificeren?

Aanbeveling

- Gebruik de referentiewaarden van het labo.
- Bepaal:
 - RBC, WBC met formule en bloedplaatjes om een anemie als gevolg van een beenmergaandoening op te sporen (*Grade 1C*);
 - vitamine B12 en foliumzuur om een anemie ten gevolge van deficiëntie van vitamine B12 of foliumzuur op te sporen (*Grade 2C*).
- Bepaal bij een micro- of normocyttaire anemie ferritine om een ferriprive anemie aan te tonen.
- Bepaal bij een macrocytaire anemie:
 - reticulocyten (RC) en LDH om een onderliggende hemolyse of beenmergaandoening op te sporen (*Grade 1C*);
 - GGT bij klinisch vermoeden van een leverfunctiestoornis als oorzaak van de macrocytose (bijvoorbeeld bij alcoholproblematiek) (*Grade 1C*);
 - TSH bij klinisch vermoeden van hypothyroïdie als oorzaak van de macrocytose (*Grade 1C*).
- Vraag bijkomende labotests aan in volgende specifieke situaties:
 - bij patiënten met een infectie of inflammatoire aandoening met een micro- of normocyttaire anemie en ferritine >15 mcg/l: bepaal serumijzer en transferrine (TF) / total iron-binding capacity (TIBC). Bij verlaagde waarden is de anemie waarschijnlijk het gevolg van de infectie of inflammatoire aandoening en niet van een ijzertekort (*Grade 2C*).
 - bij patiënten met normocyttaire anemie met ferritine >15 mcg/l: bepaal LDH en RC om een onderscheid te maken tussen een beenmergaandoening en een hemolytische anemie (*Grade 1C*).
 - verwijs allochtonen met een microcytaire anemie en een ferritine >15 mcg/l naar een hematoloog, omdat dit kan wijzen op een hemoglobinopathie (*Grade 2C*).

Toelichting

Deze aanbeveling beschrijft enkel het aandeel van laboratoriumdiagnostiek bij de meest voorkomende vormen van anemie in de huisartsenpraktijk. Een volledige diagnostische uitwerking met beschrijving van de klinische beelden en aanpak van de mogelijke oorzaken valt buiten het bestek van deze aanbeveling.

Normale aantallen RBC, WBC en bloedplaatjes sluiten een beenmergaandoening uit. Beenmergaandoeningen kunnen aanleiding geven tot zowel een micro-, normo- als macrocytaire anemie.^{4,6}

Verlaagde waarden van foliumzuur of vitamine B12 kunnen de oorzaak zijn van een macrocytaire anemie.³ Een gelijktijdig aanwezige ijzergebreksanemie kan de verwachte macrocytose echter maskeren.⁵ Vooral bij ouderen is dit maskeren van belang. De geschatte prevalentie van vitamine B12- en foliumzuurdeficiëntie bij 65-plussers is 5% en bij 75-plussers 10%.⁵ Bij jongeren komt een vitamine B12-deficiëntie vooral voor bij een veganistisch of onevenwichtig vegetarisch dieet.⁷

Bij een micro- of normocyttaire anemie wijst een lage ferritine (<15 mcg/l) op een ijzergebreksanemie, terwijl een hoge ferritine (>100 mcg/l) een ijzergebreksanemie uitsluit.^{3,4} Negen van de tien nieuwe diagnoses anemie in de huisartsenpraktijk blijken een ijzergebreksanemie te zijn.³ De meest voorkomende oorzaken zijn:

- een verminderde aanvoer van ijzer (onevenwichtig vegetarisch of veganistisch dieet);
- onvoldoende opname van ijzer (malabsorptie bij coeliakie of de ziekte van Crohn);
- verhoogd ijzerverbruik (zwangerschap);
- bloedverlies:
 - gastro-intestinaal (tumor, inflammatie, angiodysplasie, ulceratie);
 - gynaecologisch (overvloedige menses);
 - bij trauma of operatie.

Bij ontstekingsziekten is een ferritine tot 50 (of zelfs tot 70) mcg/l nog indicatief voor een ijzergebreksanemie. Met ontstekingsziekten bedoelen we zowel acute infecties van de luchtwegen, de urinewegen en het maag-darmstelsel als chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis en kankers.³ Een bijkomende bepaling van TF en TIBC of serumijzer kan dan helpen om een ijzergebreksanemie te onderscheiden van een anemie door een ontstekingsziekte (*zie volgend punt*).

Verlaagde waarden van TF en serumijzer/TIBC bij een micro- of normocyttaire anemie met een ferritine >15 mcg/l doen een anemie door een ontstekingsziekte vermoeden.³

De meeste micro- en macrocytaire anemieën beginnen als een normocyttaire anemie, waarvan enkele vaak normocytair blijven, dus zonder evolutie naar micro- of macrocytose. Huisartsen komen dit voornamelijk tegen bij een anemie door een ontstekingsziekte. Andere minder frequente oorzaken van een blijvend normocyttaire anemie in de huisartsenprak-

Tabel 1: Overzicht van de belangrijkste discriminerende labotests bij de meest voorkomende vormen van anemie in de huisartsenpraktijk.

ANEMIE	Belangrijkste discriminerende labobeindingen							Opmerkingen	
Hb <13 g/dL (mannen) <12 g/dL (niet-zwangere vrouwen) <11 g/dL (zwangere vrouwen)	RBC, WBC BP	RC	LDH	Vit. B12	FZ	Ferritine	TF TIBC	Fe	Andere
Microcytaire anemie (MCV <80 fl)									
Ferriprive anemie						<15 mcg/l			ferritine >100 mcg/l sluit ijzergebrek uit
Anemie door ontstekingsziekte						>15 mcg/l	↓	↓	een ferritine tot 50 (of zelfs tot 70) mcg/l is nog indicatief voor ijzergebrek
Vit. B12-deficiëntie				↓		↓			vnL bij ouderen, bij veganisme (of vegetarisme)
Foliumzuurdeficiëntie					↓	↓			
Anemie door beenmergaandoening	RBC, WBC of BP gestoord	↓	=						verwijzing naar hematoloog
Hemoglobiopathie						>15 mcg/l			bij alloctonen; verwijzing naar hematoloog
Normocyttaire anemie (80 fl <MCV <100 fl)									
Ferriprive anemie						<15 mcg/l			ferritine >100 mcg/l sluit ijzergebrek uit
Anemie door ontstekingsziekte						>15 mcg/l	↓	↓	een ferritine tot 50 (of zelfs tot 70) mcg/l is nog indicatief voor ijzergebrek
Vit. B12- deficiëntie				↓					vnL bij ouderen, bij veganisme (of vegetarisme)
Foliumzuurdeficiëntie					↓				
Hemolytische anemie		↑	↑(<3n)			>15 mcg/l			
Anemie door beenmergaandoening	RBC, WBC of BP gestoord	↓	=						verwijzing naar hematoloog
Chronische nierinsufficiëntie									een renale anemie is meestal normocytair; bovenstaande oorzaken of vormen van anemie dienen eerst uitgesloten te worden
Macrocytaire anemie (MCV >100 fl)									
Vit. B12-deficiëntie		↓	↑(>3n)	↓					vnL bij ouderen, bij veganisme (of vegetarisme)
Foliumzuurdeficiëntie		↓	↑(>3n)		↓				
Hemolytische anemie		↑	↑(<3n)						
Anemie door beenmergaandoening	RBC, WBC of BP gestoord	↓	=						verwijzing naar hematoloog
Anemie bij leverfunctiestoornis									↑ GGT
Anemie bij hypothyroidie									↑ TSH

• <3n of >3n wil zeggen: minder of meer dan drie keer de referentiewaarde aangegeven door het laboratorium;

• ontstekingsziekte= acute infecties van luchtwegen, urinewegen en maag-darmstelsel of chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis en maligniteiten;

• Hb= hemoglobine, MCV= mean corpuscular volume, RBC= rode bloedcellen, WBC= witte bloedcellen, BP= lactaatdehydrogenase, vit. B12= vitamine B12, FZ= foliumzuur, TF= transferrine, Fe= serumijzer, TIBC= total iron-binding capacity;

• ↑ of ↓: waarde lager of hoger dan de referentiewaarde aangegeven door het laboratorium; waar definities of drempelwaarden beschikbaar waren, werden deze weergegeven.

tijk zijn chronische nierinsufficiëntie of chronische leverziekten, beenmergaandoeningen en recent acuut bloedverlies.³ Bij een normocytair anemie met een ferritine >15 mcg/l of bij een macrocytaire anemie laat de bepaling van LDH en RC toe een beenmergaandoening van een hemolytische anemie te onderscheiden. De volgende bevindingen zijn indicatief voor:

- een beenmergaandoening: een normaal LDH met gestoorde waarden voor de WBC of trombocyten en gedaalde RC;
- een hemolytische anemie: een licht gestegen LDH, dit is minder dan driemaal de normaalwaarde;
- een megaloblastaire anemie, veroorzaakt door het foliumzuur en/of vitamine B12-tekort: een sterke stijging van LDH, dit is meer dan driemaal de normaalwaarde, gepaard met een macrocytose en een gedaald aantal RC.

De interpretatie van onderzoeken in het kader van beenmergaandoeningen, hemolytische anemie en hemoglobino-pathieën zoals thalassemie behoren tot het domein van de hematoloog.^{3,8}

Deze aanbeveling beschrijft de meest voorkomende vormen van anemie in de huisartsenpraktijk. Anemie kan een uiting zijn van een proces dat verdere diagnostiek vereist, maar deze inschatting valt buiten het bestek van deze aanbeveling.

Basis voor de aanbeveling

De standaard 'Anemie' van het NHG en twee Britse Clinical Knowledge Summaries (CKS), 'Anaemia - iron deficiency' en 'Anaemia - vitamin B12 and folate deficiency', dienden als basis voor deze aanbevelingen.³⁻⁵ De NHG-standaard onderscheidt zich van de twee Britse Clinical Knowledge Summaries door het onderwerp 'anemie voor huisartsen' als geheel te benaderen en zich niet toe te spitsen op enkele subtypes. Waar de NHG-standaard verschildt van de twee recentere Clinical Knowledge Summaries, werden de aanbevelingen van de Clinical Knowledge Summaries overgenomen, omdat die rekening hielden met gegevens uit recentere literatuur. De auteurs hebben in verband met renale anemie een specifieke guideline geadviseerd.⁹ Algemeen valt het op dat aanbevelingen over anemie vaak gebaseerd zijn op expertconsensus of op informatie uit tekstboeken en dat diagnostisch onderzoek over dit onderwerp gericht op de huisartsengeneeskunde bijna onbestaande is.¹⁰

LABOTESTS IN HET KADER VAN JICHT

Klinische vraag

- Welke labotests aanvragen bij vermoeden van jicht?

Aanbeveling

- **Stel de diagnose van jicht op basis van de klinische presentatie (Grade 1A).**
- **Bij twijfels over de klinische diagnose, aspireer synoviaal gewrichtsvocht om natriumuraatkristallen op te sporen (Grade 1B).**
- **Vertrouw niet op de bepaling van serumurinezuur om de diagnose van jicht te stellen. Bij een acute jichtopstoot is serumurinezuur in de helft van de gevallen normaal (Grade 1C).**

Toelichting

Jicht is een vorm van artritis die ontstaat door de neerslag van natriumuraatkristallen in het gewrichtsvocht. Jicht is meestal een klinische diagnose waarbij inflammatie van de grote teen (podagra) het meest gekende symptoom is. De klinische diagnose is niet altijd gemakkelijk en een sluitende diagnose wordt gesteld als in het synoviaal vocht van het aangedane gewricht natriumuraatkristallen kunnen worden aangetoond met een polarisatiemicroscop.¹¹

Jicht is meestal gelokaliseerd ter hoogte van het eerste metatarsofalangeale gewricht. Puncteer dit gewricht met een zeer dunne 29-gauge naald.¹²

Serumurinezuur wordt nog vaak bepaald om de diagnose van jicht te stellen en een gehalte van meer dan 6 mg/dL is een risicofactor voor jicht. Het serumurinezuurgehalte is niet diagnostisch voor jicht aangezien een derde van de patiënten met een acute jichtaanval geen verhoogd serumurinezuur heeft en niet iedereen met een verhoogd serumurinezuur jicht heeft of zal ontwikkelen. Bij patiënten met acute jichtaanvallen is het serumurinezuur tussen de aanvallen vaak wel verhoogd.¹³

Basis voor deze aanbeveling

Het synoviaal vocht microscopisch onderzoeken op natriumuraatkristallen om jicht te diagnosticeren heeft een sensitiviteit tussen 63% en 78% en een specificiteit tussen 93% en 100%.¹⁴ Een onderzoek bij 456 patiënten toonde een positieve likelihoodratio van ongeveer 500.¹⁵ De grote spreiding in de sensitiviteit van synoviaalvochtanalyse wordt verklaard door de onderzoekergerelateerde variabiliteit. Afhankelijk van de ervaring van de onderzoeker worden aanwezige kristallen gemist, waardoor het aantal vals-negatieven stijgt en de sensitiviteit daalt, of wordt ander debris in het gewrichtsvocht verkeerd als een kristalartropathie aanzien, waardoor het aantal vals-positieven stijgt en de specificiteit daalt.¹⁶ Onderzoek waarbij meerdere klinische biologen de aan- of afwezigheid van synthetische kristallen in verschillende stalen beoordeelden, toonde dat zij dit niet steeds juist konden.¹⁷

De European League Against Rheumatism (EULAR) publiceert in haar aanbeveling rond de diagnostiek van jicht een overzicht van de diagnostische waarde van enkele klinische tekens.¹⁸ De aanwezigheid van podagra (opgezette eerste metatarsofalangeale gewricht) en tophi hebben de grootste likelihoodratio's (respectievelijk ongeveer 30 en 40) voor de diagnose van jicht. De aanwezigheid van podagra heeft een sensitiviteit van 96% en een specificiteit van 97%, de aanwezigheid van tophi heeft een sensitiviteit van 30% en een specificiteit van 99%. De gouden standaard voor al deze cijfers is een finale klinische diagnose voor jicht. Deze richtlijn besluit dat de aanwezigheid van podagra een uitstekende klinische merker is voor een acute jichtopstoot. Verder onderzoek naar de waarde van klinische merkers met de aanwezigheid van uraatkristallen in het synoviaal vocht als gouden standaard blijft nodig.

LABOTESTS IN HET KADER VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

Klinische vraag

- Welke labotests aanvragen om de diagnose van reumatoïde artritis te stellen?

Aanbeveling

- Reumatoïde artritis is vooral een klinische diagnose. Verwijs alle patiënten met klachten van synovitis zonder duidelijke oorzaak uiterlijk na vier weken door voor specialistisch advies (Grade 1B).
- Stel de verwijzing naar de reumatoloog van patiënten met synovitis van ongekende oorsprong niet uit, ook niet bij normale CRP of sedimentatie of negatieve reumafactor (Grade 1B).
- De bepaling van anti-cyclic citrullinated peptide (CCP)-antilichamen wordt niet aanbevolen in de eerste lijn. Hiermee wordt vermeden dat een vals-negatieve waarde voor anti-CCP een verwijzing uitstelt (Grade 2C).

Toelichting

De diagnose van reumatoïde artritis is voor een groot deel een klinische diagnose. Deze berust op de aanwezigheid van synovitis; echter niet elke synovitis evolueert naar reumatoïde artritis. De klinische presentatie van reumatoïde artritis is wisselend, maar wordt vaak gekenmerkt door symmetrische roodheid en zwelling van gewrichten (voornamelijk handen, polsen, knieën en/of voeten) met de aanwezigheid van ochtendstijfheid en nachtelijke pijn. De incidentie van reumatoïde artritis in de patiëntenpopulatie van een huisartsenpraktijk schommelt tussen de 0,3 en de 0,5 per 1000.^{19,20} Een vroegtijdige behandeling via een reumatoloog is belangrijk om gewrichtsschade te voorkomen. Bij patiënten met een vermoeden van reumatoïde artritis moeten resultaten van bijkomende labotests zoals CRP, sedimentatie, reumafactor en anti-CCP met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Een negatieve reumafactor is een niet zo goede voorspeller voor de evolutie naar reumatoïde artritis bij patiënten met synovitis. Bij initiële symptomen of bij een sluipend verloop van reumatoïde artritis is een negatieve reumafactor in de helft van de gevallen vals-negatief.

Waarden voor CRP en sedimentatie zijn gelijkaardig bij synovitis die al dan niet evolueert naar reumatoïde artritis. Deze labotests worden niet aanbevolen bij de diagnose en bepaling van de prognose bij een vermoeden van reumatoïde artritis. Voor de diagnose van reumatoïde artritis hebben anti-CCP-antilichamen dezelfde sensitiviteit als reumafactor, maar de specificiteit is hoger. Reumatoïde artritis met anti-CCP-antilichamen heeft een slechtere prognose. Het is echter niet duidelijk of patiënten met een slechtere prognose baat hebben bij een andere behandeling.

De NICE-national clinical guideline beveelt aan om anti-CCP-antilichamen te bepalen bij die reumafactor-seronegatieve

patiënten bij wie op klinische gronden een intensieve combinatietherapie aangeraden wordt (methotrexaat, een andere disease modifying antirheumatic drug (DMARD) en tijdelijk glucocorticoiden).²⁰ Gezien de beslissing tot intensieve combinatietherapie steeds in overleg met een reumatoloog gebeurt, wordt de bepaling van anti-CCP-antilichamen in de eerste lijn niet aanbevolen.

Basis voor deze aanbeveling

De aanbevelingen voor labodiagnostiek bij een vermoeden van reumatoïde artritis zijn overgenomen uit de NICE-national clinical guideline 'Rheumatoid Arthritis'.²⁰

NICE citeert vijf studies die de positief voorspellende waarde van CRP en sedimentatie voor de evolutie naar reumatoïde artritis bij patiënten met artritis onderzochten. Geen van deze studies toonde een significante voorspellende waarde aan.

Acht studies die de negatieve reumafactor onderzochten als voorspeller bij patiënten met artritis voor de evolutie naar reumatoïde artritis, worden beschreven in de NICE-richtlijn. Twee studies leverden geen klinisch significante resultaten voor een positieve reumafactor, maar zes andere studies deden dat wel met een sensitiviteit variërend tussen 51% en 70%, een specificiteit tussen 88% en 90% en een positief voorspellende waarde tussen 4,25 en 7. Hieruit concluderen de onderzoekers dat een positieve reumafactor in de meeste studies een goede voorspeller is voor de ontwikkeling van reumatoïde artritis.

De auteurs van de NICE-national clinical guideline zochten ook naar studies die anti-CCP-antistoffen onderzochten als voorspeller voor de evolutie naar reumatoïde artritis. Eén studie van goede kwaliteit toonde geen significant verschil aan voor de evolutie naar reumatoïde artritis bij positieve anti-CCP-antistoffen in vergelijking met patiënten met negatieve anti-CCP-antistoffen. Vier andere studies en één meta-analyse toonden dat wel aan. De auteurs van de meta-analyse berekenden een sensitiviteit van 67% en een specificiteit van 95%. Hieruit concludeert NICE dat anti-CCP-antilichamen een goede voorspeller zijn voor de evolutie naar reumatoïde artritis met een hogere specificiteit maar vergelijkbare sensitiviteit in vergelijking met een positieve reumafactor.

LABOTESTS IN HET KADER VAN DIARREE

Klinische vragen

- Bij welke patiënten met acute diarree labotests aanvragen? Welke tests?
- Bij welke patiënten met chronische diarree labotests aanvragen? Welke tests?

Bij welke patiënten met acute diarree labotests aanvragen? Welke tests?

Aanbeveling

- Vraag niet systematisch stoelgangonderzoek aan bij patiënten met acute diarree (Grade 1C).

- **Vraag een stoelgangkweek aan bij:**
 - bloederige diarree bij kinderen jonger dan zes maanden;
 - immuungecompromitteerde patiënten;
 - bloederige diarree met hoge koorts en ernstig ziek zijn;
 - recent verblijf in het buitenland ((sub)tropen en Middellandse Zeegebied);
 - vermoeden van voedselvergiftiging in gemeenschapsvoorzieningen (Grade 1C).
- **Vraag een parasitologisch onderzoek (rechtstreeks en/of ELISA-tests en/of DNA) van de stoelgang aan bij diarree die langer dan tien dagen aanhoudt (*Giardia lamblia*) of bij bloederige diarree na verblijf in het buitenland (*Entamoeba histolytica*) (Grade 1C).**
- **Voer een bloedonderzoek uit (hematocriet, natrium, ureum en creatinine) bij ouderen om dehydratie te beoordelen (Grade 1A).**

Toelichting

Acute diarree is diarree die maximum drie weken aanhoudt en onder diarree verstaan we minstens drie dunne ontlastingen per dag.

Bij patiënten met acute diarree is stoelgangonderzoek meestal niet nodig, maar soms is stoelgangonderzoek wel aangewezen, hetzij om potentieel ernstige aandoeningen te diagnosticeren, hetzij om tijdig een correcte behandeling te kunnen opstarten.

Bloed in de stoelgang kan wijzen op een potentieel ernstige aandoening. Stoelgangonderzoek kan helpen infectieuze van niet-infectieuze aandoeningen te onderscheiden en kan de oorzakelijke kiem isoleren. Deze informatie kan helpen bij het uitstippelen van het beleid bij patiënten met bloederige diarree.

Patiënten die immuungecompromitteerd zijn, moeten steeds behandeld worden voor een acute diarree ten gevolge van salmonellagastro-enteritis.²¹ Bij deze patiënten moet daarom steeds een stoelgangkweek gebeuren bij acute diarree.

Patiënten met diarree die recent in het buitenland ((sub)tropen en Middellandse Zeegebied) verbleven, hebben een hoger risico op infecties met *Giardia lamblia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Entamoeba histolytica* en andere parasieten. Salmonella-enteritis kan leiden tot sepsis en moet enkel dan (met IV antibiotica) behandeld worden. Amoebedysenterie en infecties met *Giardia lamblia* en *Shigella* moeten steeds behandeld worden en daarom is een stoelgangonderzoek hier aanbevolen. Het is belangrijk om te weten dat (via microscopie gevonden) *Entamoeba histolytica* vaak een toevallige vondst is. Stoelgangonderzoek moet daarom steeds gecorreleerd worden met de kliniek. Bij amoebedysenterie is er typisch frequente losse stoelgang met bloed, etter en slijm.

Patiënten die recent antibiotica gebruikten, hebben een hoger risico op diarree geassocieerd met *Clostridium difficile*-toxine. Deze toxine kan worden opgespoord in de stoelgang. Bij het vermoeden van diarree door *Clostridium* moet dit specifiek aangekruist worden op het laboformulier. Behandeling van deze aandoening is noodzakelijk.

Voor een stoelgangkweek is het belangrijk dat stoelgang op kamertemperatuur bewaard wordt en binnen de twaalf uur aan

het labo wordt bezorgd. Bij een standaardstoelgangkweek worden volgende kiemen opgezocht: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter*. Het opzoeken van andere kiemen kan specifiek aangevraagd worden: *EPEC* (*Enteropathogene E. Coli*) kan bijvoorbeeld voorkomen in kinderdagverblijven en kan worden opgezocht bij kinderen jonger dan twee jaar.

Voor parasitologisch onderzoek worden momenteel verschillende methodes gebruikt. Overleg met het labo is dus noodzakelijk om te weten welke tests gebruikt worden, wat van deze tests verwacht kan worden (sensitiviteit en specificiteit) en waarmee rekening gehouden moet worden voor afname, bewaring en transport van de stalen.

Rechtstreeks onderzoek gebeurt door middel van de microscoop, maar het probleem hierbij is de beperkte sensitiviteit. Een betere sensitiviteit wordt verkregen door concentratietechnieken te gebruiken, door de stoelgang na productie snel in een potje met fixatievloeistof te brengen of door dit onderzoek tot driemaal toe te herhalen, aangezien een eenmalig onderzoek slechts een beperkte sensitiviteit heeft omdat de cysten intermitterend worden uitgescheiden. Niet-gefixeerde stoelgang moet zo 'vers' mogelijk onderzocht worden; bij fixatie van de stoelgang is er meer tijd. Er bestaat ook een biochemische ELISA-test waarbij *Giardia lamblia*-antigenen in de stoelgang opgespoord worden. Als rechtstreeks onderzoek en antigen-test uitgevoerd worden, is herhaling van het stoelgangonderzoek minder noodzakelijk. Parasitologisch onderzoek kan ook door middel van moleculair onderzoek gebeuren waarbij via PCR parasitaire DNA in de stoelgang wordt opgespoord.

Het uitvoeren van ELISA-tests voor het opsporen van rotavirus en adenovirus bij kinderen heeft geen therapeutische consequenties. Het onderzoek kan eventueel wel van epidemiologisch belang zijn bij jonge kinderen die in kinderdagverblijven worden opgevangen.

Als onderzoek van een stoelgangstaal nodig is, geef dan duidelijke instructies aan de patiënt (of aan de ouders) over hoe het staal 'gecollecteerd' moet worden. De stoelgang mag niet in contact komen met het toilet en moet snel in een steriel stoelgangpotje worden overgebracht. Het aanbrengen van een plastic tussen de bril en de toiletpot kan helpen om de stoelgang op te vangen en deze in het potje over te brengen. Bij baby's kan het aanbrengen van een plasticje in de luiër helpen om de stoelgang in een potje over te brengen.²²

Bij ouderen zijn de klassieke klinische tekens van dehydratie, met name vertraagde capillaire refill, verminderde huidturgor, abnormale ademhaling, droge slijmvliezen en koude extremiteiten, minder betrouwbaar. Daarom wordt bij twijfel aangeraden om bij iedere ernstige acute diarree de aanwezigheid en de graad van dehydratie in te schatten aan de hand van een bloedonderzoek (met bepaling van hematocriet, natrium en ureum).²³ We spreken van dehydratie bij een ureum-creatinine-ratio >20 en natrium <145 mEq/l.

Basis voor deze aanbevelingen

Deze aanbevelingen zijn consistent met de richtlijn 'Aanpak van acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk' van BAP-

COC.²⁴ De aanbeveling om bij immuungecompromitteerde patiënten stoelgangonderzoek uit te voeren is overgenomen uit 'Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis' van NICE²⁵ en de standaard 'Acute diarrhea' van het NHG²⁶. BAPCOC, NHG en NICE geven gelijklopende aanbevelingen maar bij BAPCOC worden immuungecompromitteerde patiënten niet besproken, vandaar de aanvulling uit de NICE-richtlijn en de NHG-standaard. De NICE-richtlijn raadt anderzijds aan, en dit in tegenstelling tot BAPCOC-richtlijn, om hemoculturen af te nemen bij patiënten met diarree waarbij antibiotica opgestart worden. Die aanbeveling om bij patiënten met sepsis bloed- en stoelgangonderzoek uit te voeren wordt hier niet overgenomen, aangezien Belgische huisartsen niet de gewoonte hebben hemoculturen af te nemen en patiënten met vermoeden op sepsis het beste naar het ziekenhuis verwezen worden. De aanbeveling rond welke tests aangevraagd moeten worden bij vermoeden op parasieten als *Giardia* en *Entamoeba* werd na expertopmerkingen aangepast. De oorspronkelijke aanbeveling om rechtstreeks onderzoek uit te voeren werd aangepast. Momenteel bestaan er immers verschillende tests: rechtstreeks onderzoek, antigen tests en moleculair onderzoek.²⁷

Bij welke patiënten met chronische diarree labotests aanvragen? Welke tests?

Aanbeveling

- Vraag een parasitologisch onderzoek van de stoelgang aan bij diarree die langer duurt dan tien dagen (*Giardia*) (Grade 1C).
- Vraag bij alle patiënten met chronische of intermitterende diarree serologische labotests aan ter opsporing van coeliakie. Doe dit in eigen beheer of verwijst naar een gastro-enteroloog of kinderarts (Grade 1C).
- Gebruik de bepaling van IgA transglutaminase (tTGA) op veneus bloed als 'eerste keuze' test voor coeliakie-serologie (Grade 1B).
- Vraag bij alle patiënten met vermoeden van prikkelbaredarmsyndroom (= IBS of irritable bowel syndrome) volgende tests aan om andere diagnoses uit te sluiten: rode bloedcellen, hematocriet, hemoglobine, witte bloedcellen, sedimentatie, CRP (Grade 2C) en coeliakie-serologie (IgA tTGA) (Grade 1B).

Toelichting

Chronische diarree is diarree die langer dan drie weken aanhoudt en onder diarree verstaan we minstens drie dunne ontlastingen per dag.

De oorzaak van chronische diarree is meestal niet duidelijk. Mogelijke organische oorzaken zijn: darminfecties, inflammatoire darmziekten, malabsorptiesyndromen en laxantia-misbruik. Dat zijn de diagnoses die in een klein onderzoek in een ziekenhuissetting bij volwassenen het frequentst gesteld werden bij chronische diarree.²⁸ Het is hier niet de bedoeling een exhaustieve opsomming van alle mogelijke diagnoses te geven, maar wel om een aantal handvatten te reiken die kun-

nen helpen bij de diagnostische oppuntstelling bij chronische diarree bij kinderen en volwassenen. Het spreekt voor zich dat verwijzing noodzakelijk is bij alarmsymptomen. Voorbeelden hiervan zijn kinderen met diarree en groeiachterstand (mogelijk koemelkeiwitallergie) en ouderen met een gewijzigd stoelgangpatroon (mogelijke tumor).

Bij aanslepende of chronische diarree moet steeds gedacht worden aan parasitologische infecties (bijvoorbeeld *Giardia lamblia*). Zeker bij de diagnostische oppuntstelling van diarree bij migranten of mensen die recent naar een (sub)tropisch gebied reisden, is parasitologisch onderzoek de hoeksteen. Voor parasitologisch onderzoek worden momenteel verschillende methodes gebruikt en overleg met het labo is dus noodzakelijk om te weten welke tests gebruikt worden, wat van deze tests verwacht kan worden (sensitiviteit en specificiteit) en waarmee rekening gehouden moet worden voor afname, bewaring en transport van de stalen.

Rechtstreeks onderzoek gebeurt door middel van de microscoop, maar het probleem hierbij is de beperkte sensitiviteit. Een betere sensitiviteit wordt verkregen door concentratietechnieken te gebruiken, door de stoelgang na productie snel in een potje met fixatievloeistof te brengen of door dit onderzoek tot driemaal toe te herhalen, aangezien een eenmalig onderzoek slechts een beperkte sensitiviteit heeft omdat de cysten intermitterend worden uitgescheiden. Niet-gefixeerde stoelgang moet zo 'vers' mogelijk onderzocht worden; bij fixatie van de stoelgang is er meer tijd. Er bestaat ook een biochemische ELISA-test waarbij *Giardia lamblia*-antigenen in de stoelgang opgespoord worden. Als rechtstreeks onderzoek en antigen test uitgevoerd worden, is herhaling van het stoelgangonderzoek minder noodzakelijk. Parasitologisch onderzoek kan ook door middel van moleculair onderzoek gebeuren waarbij via PCR parasitair DNA in de stoelgang wordt opgespoord.

Bij onverklaarde aanslepende diarree, buikpijn en bloederige diarree moet ook gedacht worden aan inflammatoire darmziekten als *Crohn* en *Colitis ulcerosa*. Deze aandoeningen komen vooral voor bij volwassenen. Een snelle verwijzing naar een gastro-enteroloog is aangewezen. Vooraleer te verwijzen kan de huisarts zelf onderzoeken aanvragen: een stoelgangonderzoek ter uitsluiting van een infectieuze of parasitologische oorzaak en een bloedonderzoek (rode bloedcellen, hematocriet, hemoglobine, witte bloedcellen, sedimentatie, CRP).

Lactose-intolerantie en coeliakie geven beide aanleiding tot een malabsorptiesyndroom. Bij vermoeden op lactose-intolerantie is verwijzing voor verder onderzoek (waterstofademtest) nodig. Bij vermoeden op coeliakie moet coeliakie-serologie aangevraagd worden. Bij volgende klachten moet zeker aan coeliakie gedacht worden: chronische of intermitterende diarree, failure to thrive, aanhoudende of onverklaarde gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid en braken, aanslepende vermoeidheid, recurrente buikpijn en krampen, gewichtsverlies, onverklaarde ferriprive anemie of niet-gespecificeerde anemie. Coeliakie-serologie is

ook aangewezen bij patiënten met auto-immune schildklierfunctiestoornissen, dermatitis herpetiformis, prikkelbaredarmsyndroom, diabetes type 1 en bij patiënten met eerstegraadsfamilieleden met coeliakie.

Onderstaand stroomdiagram toont welke strategie gevolgd kan worden (figuur 1):

- bepaling van IgA tissue tTGA is de eerste test die uitgevoerd moet worden;
- bij positieve serologie is verwijzing naar een pediatr of gastro-enteroloog aangewezen voor zekerheidsdiagnose coeliakie;
- bij twijfelachtig resultaat is verwijzing aangewezen voor extra labotests;
- bij negatieve serologie moet IgA-deficiëntie nagegaan worden. Om praktische redenen kan overwogen worden om dit onderzoek onmiddellijk samen met tTGA aan te vragen;
- bij IgA-deficiëntie is verwijzing naar een kinderarts of gastro-enteroloog aangewezen;
- bij negatieve serologie zonder IgA-deficiëntie is coeliakie weinig waarschijnlijk, tenminste als de patiënt in de zes weken voor de bloedafname dagelijks gluten at (en dus nog niet op eigen houtje een glutenvrij dieet volgde).

Chronische diarree kan ook een symptoom zijn van het prikkelbaredarmsyndroom. Die diagnose is waarschijnlijk bij patiënten met abdominale pijn of abdominaal ongemak, verbeterend na defecatie of geassocieerd met een veranderde stoelgangfrequentie of -consistentie, in combinatie met minstens twee van de volgende symptomen:

- veranderde stoelgangpassage (straining, urgency, onvolledige defecatie);
- opgeblazen gevoel, gespannen of harde buik;
- erger wordende symptomen door eten;
- slijm bij de stoelgang.

Ook lethargie, rugpijn en blaasklachten komen vaak voor bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom en kunnen de diagnose ondersteunen.

Basis voor deze aanbeveling

Guidelines met als onderwerp 'klachten van chronische diarree' werden niet teruggevonden.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op die uit de NICE-national clinical guidelines over het prikkelbaredarmsyndroom²⁹ en coeliakie³⁰ en op de richtlijn 'Aanpak van acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk' van BAPCOC.²⁴ In de NICE-national clinical guideline over coeliakie wordt bepaling van IgA tTGA aangeraden op basis van de hoge sensitiviteit en specificiteit. NICE raadt ook aan in bepaalde situaties de IgA endomysiale antilichamen te bepalen. Na toetsing in de Loks en Glems en na expertadvies beslisten de auteurs in consensus om bij onduidelijk resultaat van de IgA tTGA een verwijzing aan te bevelen.³¹ De NICE-national clinical guideline over het prikkelbaredarmsyndroom beveelt een 'full blood count' aan. De auteurs van deze richtlijn vertaalden dit als bepaling van rode bloedcellen, hemoglobine, hematocriet en witte bloedcellen.

LABOTESTS IN HET KADER VAN LONGEMBOLIE

Klinische vraag

- Met welke labotests longembolie vaststellen?

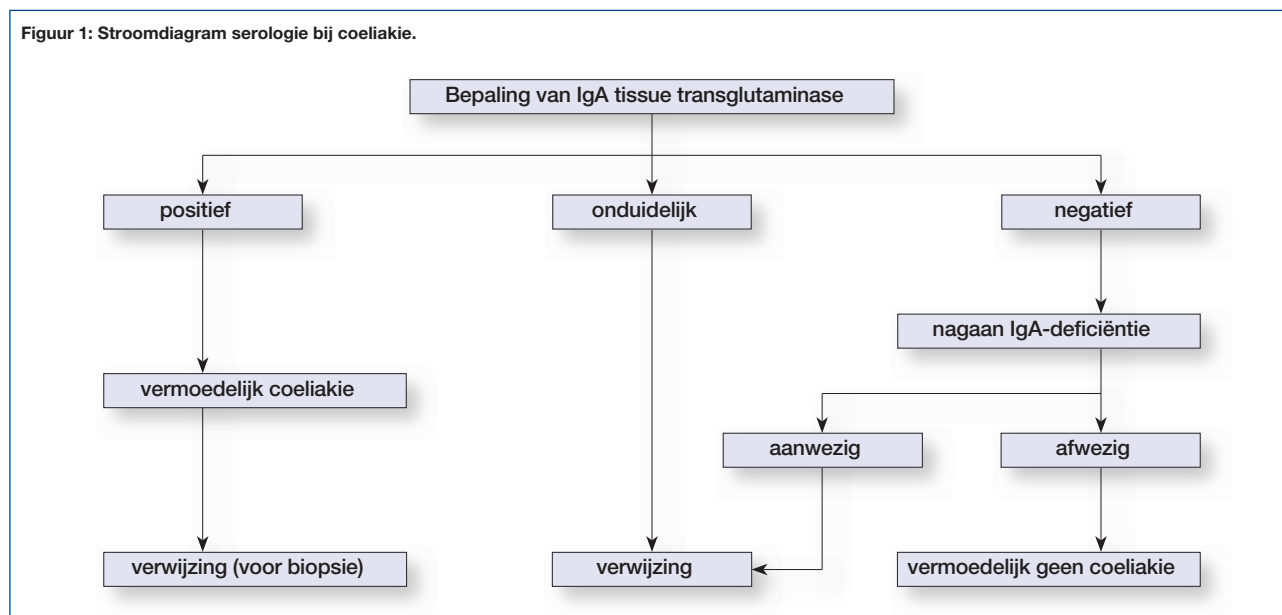
Aanbeveling

- **Vraag geen labotests aan bij vermoeden van longembolen; verwijs urgent naar het ziekenhuis (Grade 2C).**

Toelichting

Het risico op overlijden bij longembolen is groot, ongeveer 12% van de patiënten is overleden een maand na de diagnose.^{32,33} Het gunstige effect van behandelen is goed gekend en er is consensus dat de behandeling in het ziekenhuis moet worden opgestart omwille van de beperkte cardiorespiratoire reserve bij patiënten met symptomatische longembolie.³⁴ Eerst zelf labo-onderzoek aanvragen zorgt voor onnodig uit-

Figuur 1: Stroomdiagram serologie bij coeliakie.



stel van de behandeling. Verwijs daarom dringend naar het ziekenhuis bij vermoeden van longembolen.

Basis voor deze aanbeveling

Deze aanbeveling is gebaseerd op de guideline 'Venous thromboembolism diagnosis and treatment' van het Institute for Clinical Systems Improvement.³⁴ Omdat die guideline vooral bedoeld is voor de ziekenhuissetting, werd een aanvullend literatuuronderzoek verricht naar de aanpak van longembolie in de huisartsenpraktijk. Dit leverde één artikel op dat echter niet bruikbaar is in de praktijk.

D-dimeer komt vrij in het plasma bij fibrinolyse en is een meetbare merker van elke trombose, dus ook van longembolen. Daarom wordt D-dimeerbepaling naar voren geschoven als potentiële tool ter uitsluiting van longembolen. In de ziekenhuissetting wordt de D-dimeerbepaling gekoppeld aan de goed gevalideerde klinische beslisregel van Wells (tabel 2).³⁵ Hiermee is stratificatie van patiënten in een groep met een lage of hoge kans op longembolie mogelijk. In de laagrisicogroep (score ≤ 4) sluit een negatieve D-dimeertest longembolie uit. Om longembolen aan te tonen heeft de D-dimeertest echter weinig waarde omdat de test vaak vals-positief is.

De bepaling van D-dimeren om longembolen uit te sluiten wordt niet aanbevolen in de huisartsenpraktijk.³⁶ Het bepalen van D-dimeren vraagt immers tijd en zou kunnen leiden tot onnodig uitstel van behandeling van de longembolie, een aandoening met een hoog risico op overlijden op korte termijn. Verwijzen moet, want het ziekenhuis is uitgerust om de diagnose sneller te stellen en beschikt over mogelijkheden voor opvang in geval van cardiovasculaire collaps.

LABOTESTS IN HET KADER VAN ACUUT CORONAIR SYNDROOM

Klinische vraag

- Welke labotests aanvragen om de diagnose van acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk te stellen?

Aanbeveling

- Vraag geen labotests aan bij vermoeden van acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk; verwijs urgent naar het ziekenhuis (Grade 2C).

Toelichting

Bij het acuut coronair syndroom is het risico op overlijden op korte termijn groot. De 30 dagenmortaliteit ligt tussen 4,5 en 12,9% en is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan complicaties in de eerste uren na het optreden van de symptomen (cardiovasculaire collaps ten gevolge van acuut hartfalen of levensbedreigende hartritme stoornissen zoals ventrikelfibrillatie).³⁷ Geen enkele labotest kan een acuut coronair syndroom uitsluiten en daarom hebben labotests geen plaats bij de diagnose van het acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk. Een urgente verwijzing naar het ziekenhuis is aanbevolen, want het aanwenden van oorzakelijke

Tabel 2: Klinische beslisregel volgens Wells.

Klinische tekenen van DVT (minimale zwelling en pijn bij palpatie)	3 punten
Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose	3 punten
Hartfrequentie groter dan 100 slagen/minuut	1,5 punten
Immobilisatie of operatie in vier voorafgaande weken	1,5 punten
DVT of longembolie in voorgeschiedenis	1,5 punten
Hemoptoe	1 punt
Maligniteit (tot zes maanden na laatste behandeling of tijdens palliatie)	1 punt
SCORE	
≤ 4 : longembolie onwaarschijnlijk >4: longembolie waarschijnlijk	

behandelingstechnieken (CABG, PTCA) en de opvang van acute complicaties (reanimatie, defibrillatie, behandeling van acuut hartfalen) beïnvloeden de prognose gunstig.

Basis voor deze aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de NICE-national clinical guideline 'Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin'.³⁸ Een aanvullend literatuuronderzoek om gegevens te vinden over het acuut coronair syndroom of de troponinebepaling in de huisartsenpraktijk leverde geen bruikbaar resultaat op. Mortaliteitscijfers bij acuut coronair syndroom komen uit de SIGN-guideline 'Acute coronary syndromes'.³⁷

Acuut coronair syndroom omvat het acuut myocardinfarct en de instabiele angina pectoris. Beide hebben naast hun bijna-identieke klinische presentatie een hoge mortaliteit op korte termijn. Het acuut myocardinfarct heeft een mortaliteit op 30 dagen van 12,9% en instabiele angina pectoris van 4,5%.³⁷ Volgens de universele definitie is een acuut myocardinfarct aanwezig, indien zich klinische tekenen van myocardischemie voordoen samen met een stijging van biomerkers (troponines, CK-MB en myoglobine) van myocardschade boven het 99e percentiel; bij instabiele angina pectoris blijven de biomerkers beneden het 99e percentiel.³⁹

Troponines zijn de meest performante biomerkers van myocardschade (gevoeliger, specifiek en langer meetbaar dan de biomerkers CK-MB en myoglobine). Troponinewaarden die beneden het 99e percentiel blijven, kunnen echter alleen een acuut myocardinfarct uitsluiten en niet een instabiele angina pectoris. Een troponinebepaling kan acuut coronair syndroom dus niet volledig uitsluiten. Bovendien moet rekening gehouden worden met de timing van een troponinebepaling. Bij een myocardinfarct stijgen troponines na 3 tot 12 uur, maar de optimale sensitiviteit wordt 6 tot 12 uur na het begin van de klachten bereikt; nadien kunnen troponines 7 tot 14 dagen positief blijven. In de eerste uren na een myocardinfarct zijn troponines meestal nog negatief maar treden wel vaak al levensbedreigende complicaties op die beter opgevangen worden in het ziekenhuis. Daarom wordt bij een

acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk niet een troponinebepaling, maar wel een urgente verwijzing naar het ziekenhuis aanbevolen. In de ziekenhuissetting kan troponinebepaling wel een rol spelen bij de diagnostiek, het bepalen van de prognose en de therapie van een acuut coronair syndroom. Uit Lok-toetsingen komt echter naar voren dat huisartsen de bepaling van troponine in bepaalde gevallen toch nuttig vinden.⁴⁰

Verwijzing is ook noodzakelijk omdat heel wat andere, op korte termijn potentieel levensbedreigende aandoeningen kunnen lijken op een acuut coronair syndroom (longembolie, pneumothorax, aorta-aneurysma of dissectie, pneumonie). Bespreking hiervan valt buiten het bestek van deze richtlijn, raadpleeg hiervoor de geschikte literatuur.

Meer en meer wordt in de laboratoria gebruikgemaakt van nieuwere *high sensitivity (hs) troponine assays*. Deze maken het mogelijk om het 99e percentiel, waarvan hoger sprake is, accurater te detecteren.⁴¹ Bovendien kunnen deze assays ook troponinewaarden meten die ver beneden het 99e percentiel liggen, waardoor het bepalen van troponine in de toekomst mogelijk ook zal worden gebruikt bij andere hartkwalen dan acuut myocardinfarct.⁴²

LABOTESTS IN HET KADER VAN HARTFALEN

Klinische vraag

- Met welke labotests hartfalen uitsluiten? Bij welke patiënten?

Aanbeveling

- Verwijs patiënten met sterk vermoeden van hartfalen naar een cardioloog voor echocardiografie. Dit zijn patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis of patiënten met een duidelijk klinisch beeld van hartfalen, met name patiënten met het gelijktijdig voorkomen van verplaatste ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon en verhoogde centraal veneuze druk (Grade 2C).
- Bepaal natriuretische peptiden (NT-proBNP of BNP) om hartfalen uit te sluiten als de diagnose chronisch hartfalen op basis van anamnese en klinisch onderzoek onzeker blijft (Grade 2C).

Toelichting

Bepaling van natriuretische peptiden (NP) wordt aanbevolen om hartfalen uit te sluiten enkel als de diagnose klinisch

onzeker blijft. De aanbevolen grenswaarden zijn weergegeven in tabel 3. De test wordt in België niet terugbetaald en kost momenteel ongeveer 35 euro. Hoewel de bepaling van NP niet terugbetaald wordt, bevelen we het gebruik ervan toch aan omdat hierdoor heel wat onnodige verwijzingen naar de cardioloog vermeden kunnen worden.

Natriuretische peptiden worden aangemaakt in het hart en komen bij toenemende wandspanning in de bloedsomloop terecht. De natriuretische peptiden BNP en NT-proBNP worden gebruikt bij de diagnose van hartfalen omwille van hun goede negatief predictieve waarde. Er is geen significant verschil in precisie tussen de BNP-test en de NT-proBNP-test. Bij normale NP-waarden (BNP <100 pg/ml of NT-proBNP <400 pg/ml) is de diagnose van chronisch hartfalen zeer onwaarschijnlijk.⁴³ Zeer hoge waarden (BNP >400 pg/ml of NT-proBNP >2000 pg/ml) maken de diagnose van hartfalen waarschijnlijk, maar een consult bij een cardioloog voor echocardiografie blijft nodig omdat het resultaat hiervan de verdere therapiekeuze zal sturen.⁴³ Er bestaan overigens ook leeftijdsspecifieke grenswaarden, maar wij bevelen aan om de niet-leeftijdsspecifieke grenswaarden te gebruiken, omdat deze ook gehanteerd worden door de Europese richtlijn over hartfalen.⁴⁴

Basis voor deze aanbeveling

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de Domus Medica-richtlijn 'Chronisch Hartfalen'.⁴⁵ Aanvullende literatuur met betrekking tot de keuze tussen BNP en NT-proBNP werd bekomen tijdens de expertronde.

Het KCE suggereerde dat NP-bepalingen besparend zijn wanneer deze gebruikt worden om de diagnose van hartfalen uit te sluiten: hierdoor zouden tot 50% minder patiënten verwezen kunnen worden voor echocardiografie/consultatie bij de cardioloog. Maar ook andere bronnen tonen het nut van NP-bepaling in de huisartsenpraktijk aan.⁴⁶⁻⁴⁸

Waarschijnlijk heeft NT-proBNP-meting enkele theoretische voordelen ten opzichte van BNP-meting in de diagnostiek van chronisch hartfalen. NT-proBNP gedraagt zich als een stabielere molecule met een langere halfwaardetijd in vergelijking met BNP. Anderzijds zijn er geen studies die dit voordeel in de klinische praktijk overtuigend kunnen aantonen. Beide hebben een vergelijkbare sensitiviteit (tussen 0,84 en 0,91) en specificiteit (tussen 0,60 en 0,76).⁴⁹

Factoren die aanleiding kunnen geven tot verhoogde of verlaagde waarden, moeten in aanmerking genomen worden bij het interpreteren van NP-waarden.⁵⁰

Tabel 3: Niet-leeftijdsspecifieke grenswaarden van NP-bepalingen om de diagnose hartfalen uit te sluiten/aan te tonen.

Waarde BNP	Waarde NT-proBNP	Besluit
<100 pg/ml	<400 pg/ml	Chronisch hartfalen is onwaarschijnlijk.
Tussen 100 en 400 pg/ml	Tussen 400 en 2000 pg/ml	Chronisch hartfalen is onzeker (een echocardiogram kan duidelijkheid scheppen, eventueel het type hartfalen bepalen en de therapiekeuze aansturen).
>400 pg/ml	>2000 pg/ml	Chronisch hartfalen is waarschijnlijk (een echocardiogram kan de diagnose bevestigen, het type hartfalen bepalen en de therapiekeuze aansturen).

KERNBOODSCHAPPEN

ANEMIE

Welke labotest aanvragen om de diagnose van anemie te stellen?

- Bepaal Hb om de diagnose van anemie te stellen. Er is sprake van anemie indien Hb <13 g/dL (mannen), <12 g/dL (niet-zwangere vrouwen), <11 g/dL (zwangere vrouwen).

Welke labotests aanvragen om te differentiëren tussen een micro-, normo-, en macrocytaire anemie?

- Bepaal het mean corpuscular volume (MCV) om een microcytaire van een normo- of macrocytaire anemie te onderscheiden:
 - microcytaire: MCV <80 fl
 - normocytaire: 80 fl < MCV <100 fl
 - macrocytaire: MCV >100 fl

Welke bijkomende labotests aanvragen om het type anemie te specificeren?

- Gebruik de referentiewaarden van het labo.
- Bepaal:
 - RBC, WBC met formule en bloedplaatjes om een anemie als gevolg van een beenmergaandoening op te sporen (*Grade 1C*);
 - vitamine B12 en foliumzuur om een anemie ten gevolge van deficiëntie van vitamine B12 of foliumzuur op te sporen (*Grade 2C*).
- Bepaal bij een micro- of normocytaire anemie ferritine om een ferriprive anemie aan te tonen.
- Bepaal bij een macrocytaire anemie:
 - reticulocyten (RC) en LDH om een onderliggende hemolyse of beenmergaandoening op te sporen (*Grade 1C*);
 - GGT bij klinisch vermoeden van een leverfunctiestoornis als oorzaak van de macrocytose (bijvoorbeeld bij alcoholproblematiek) (*Grade 1C*);
 - TSH bij klinisch vermoeden van hypothyroïdie als oorzaak van de macrocytose (*Grade 1C*).

Vraag bijkomende labotests aan in volgende specifieke situaties:

- Bij patiënten met een infectie of inflammatoire aandoening met een micro- of normocytaire anemie en ferritine >15 mcg/l: bepaal serumijzer en transferrine (TF)/ total iron-binding capacity (TIBC). Bij verlaagde waarden is de anemie waarschijnlijk het gevolg van de infectie of inflammatoire aandoening en niet van een ijzertekort (*Grade 2C*).
- Bij patiënten met normocytaire anemie met ferritine >15 mcg/l: bepaal LDH en RC om een onderscheid te maken tussen een beenmergaandoening en een hemolytische anemie (*Grade 1C*).
- Verwijs allochtonen met een microcytaire anemie en een ferritine >15 mcg/l naar een hematoloog, omdat dit kan wijzen op een hemoglobinopathie (*Grade 2C*).

JICHT EN REUMATOÏDE ARTRITIS

Welke labotests aanvragen bij vermoeden van jicht?

- Stel de diagnose van jicht op basis van de klinische presentatie (*Grade 1A*).
- Bij twijfels over de klinische diagnose, aspireer synoviaal gewrichtsvocht om natriumuraatkristallen op te sporen (*Grade 1B*).
- Vertrouw niet op de bepaling van serumurinezuur om de diagnose van jicht te stellen. Bij een acute jichtopstoot is serumurinezuur in de helft van de gevallen normaal (*Grade 1C*).

Welke labotests aanvragen om de diagnose van reumatoïde artritis te stellen?

- Reumatoïde artritis is vooral een klinische diagnose. Verwijs alle patiënten met klachten van synovitis zonder duidelijke oorzaak uiterlijk na vier weken door voor specialistisch advies (*Grade 1B*).
- Stel de verwijzing naar de reumatoloog van patiënten met synovitis van ongekende oorsprong niet uit, ook niet bij normale CRP of sedimentatie of negatieve reumafactor (*Grade 1B*).
- De bepaling van anti-cyclic citrullinated peptide (CCP)-antilichamen wordt niet aanbevolen in de eerste lijn. Hiermee wordt vermeden dat een vals-negatieve waarde voor anti-CCP een verwijzing uitstelt (*Grade 2C*).

DIARREE

Bij welke patiënten met acute diarree labotests aanvragen? Welke tests?

- Vraag niet systematisch stoelgangonderzoek aan bij patiënten met acute diarree (Grade 1C).
- Vraag een stoelgangkweek aan bij:
 - bloederige diarree bij kinderen jonger dan zes maanden;
 - immuungecompromitteerde patiënten;
 - bloederige diarree met hoge koorts en ernstig ziek zijn;
 - recent verblijf in het buitenland ((sub)tropen en Middellandse Zeegebied);
 - vermoeden van voedselvergiftiging in gemeenschapsvoorzieningen (Grade 1C).
- Vraag een parasitologisch onderzoek (rechtstreeks en/of ELISA-tests en/of DNA) van de stoelgang aan bij diarree die langer dan tien dagen aanhoudt (*Giardia lamblia*) of bij bloederige diarree na verblijf in het buitenland (*Entamoeba histolytica*) (Grade 1C).
- Voer een bloedonderzoek (hematocriet, natrium, ureum en creatinine) uit bij ouderen om dehydratatie te beoordelen (Grade 1A).

Bij welke patiënten met chronische diarree labotests aanvragen? Welke tests?

- Vraag een parasitologisch onderzoek van de stoelgang aan bij diarree die langer duurt dan tien dagen (*Giardia*) (Grade 1C).
- Vraag bij alle patiënten met chronische of intermitterende diarree serologische labotests aan ter opsporing van coeliakie. Doe dit in eigen beheer of verwijs naar een gastro-enteroloog of kinderarts (Grade 1C).
- Gebruik de bepaling van IgA transglutaminase (tTGA) op veneus bloed als 'eerste keuze' test voor coeliakie-serologie (Grade 1B).
- Vraag bij alle patiënten met vermoeden van prikkelbaredarmsyndroom (= IBS of irritable bowel syndrome) volgende tests aan om andere diagnoses uit te sluiten: rode bloedcellen, hematocriet, hemoglobine, witte bloedcellen, sedimentatie, CRP (Grade 2C of consensus) en coeliakie-serologie (IgA tTGA) (Grade 1B).

LONGEMBOLIE, ACUUT CORONAIR SYNDROOM, HARTFALEN

Met welke labotests longembolie vaststellen?

- Vraag geen labotests aan bij vermoeden van longembolen; verwijs urgent naar het ziekenhuis (Grade 2C).

Welke labotests aanvragen om de diagnose van acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk te stellen?

- Vraag geen labotests aan bij vermoeden van acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk; verwijs urgent naar het ziekenhuis (Grade 2C).

Met welke labotests hartfalen uitsluiten? Bij welke patiënten?

- Verwijs patiënten met sterk vermoeden van hartfalen naar een cardioloog voor echocardiografie. Dit zijn patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis of patiënten met een duidelijk klinisch beeld van hartfalen, met name patiënten met het gelijktijdig voorkomen van verplaatste ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon en verhoogde centraal veneuze druk (Grade 2C).
- Bepaal natriuretische peptiden (NT-pro BNP of BNP) om hartfalen uit te sluiten als de diagnose chronisch hartfalen op basis van anamnese en klinisch onderzoek onzeker blijft (Grade 2C).

INFORMATIE VOOR EN BETROKKENHEID VAN DE PATIËNT

- De patiëntenfolder gemaakt naar aanleiding van 'Aanvraag labotests - deel 1' is terug te vinden op de website van Domus Medica.⁵¹
- Huisartsen kunnen de mening toegedaan zijn dat ze iets moeten doen om de verwachtingen van de patiënt in te vullen, zoals bijvoorbeeld het aanvragen van (labo)tests.⁵² Zowel Europese als Amerikaanse studies concludeerden echter dat patiënten voornamelijk informatie en uitleg vragen.^{52,53} Patiënten verwachten in meer dan 60% van de gevallen uitleg over de diagnose, de oorzaak van het probleem, de natuurlijke ziekteprogressie en de therapie, en in ongeveer 35% van de gevallen verwachten patiënten

bloedtests (studies gebaseerd op vragenlijsten).⁵⁴ Het niet nakomen van bepaalde verwachtingen met betrekking tot labotests leidde bovendien niet tot een lagere patiëntentevredenheid.^{52,55} Er was geen relatie tussen de patiëntentevredenheid en al dan niet vervulde verwachtingen met betrekking tot (functionele/labo/radiologie)tests.⁵⁵

HULPMIDDELEN VOOR DE HUISARTS

Het aanvraagformulier (deel 1 + deel 2) is als steekkaart gepubliceerd en is terug te vinden op de website van Domus Medica.⁵⁶

ELEMENTEN VOOR EVALUATIE

Om in de praktijk te kunnen beoordelen of er ook volgens de richtlijn wordt gewerkt, is het noodzakelijk om tot een set

van valide indicatoren te komen. De aanbevelingen vormen het uitgangspunt voor het ontwikkelen van indicatoren; het opstellen van kwaliteitsvolle en in de praktijk haalbare indicatoren is een proces apart. We beperken ons hier tot het aanreiken van elementen die tot evaluatie kunnen leiden:

- aard en aantal van de aangevraagde labotests voor de indicaties uit de richtlijn;
- gebruik van het probleemgerichte laboaanvraagformulier;
- patiëntervaringen met patiëntenfolder.

RANDVOORWAARDEN

- Elke huisarts moet de mogelijkheid krijgen om zich bij te scholen op vlak van de basisbegrippen van medische besluitkunde om de diagnostische waarde van labotests correct in te schatten en om beter te communiceren met zijn patiënten over het nut van bloedonderzoek.
- In de tweede lijn is bij aanvragen van labotests een even correct beleid vereist.
- De overheid moet hier haar verantwoordelijkheid nemen en via repetitieve voorlichtingscampagnes patiënten informeren over het (on)nut van bloedonderzoek.
- Elke huisarts moet op een gebruiksvriendelijke en toegankelijke manier kunnen beschikken over deze richtlijn, het probleemgericht laboaanvraagformulier en de patiëntenfolder.
- Het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) moet de mogelijkheid bieden om de huisarts te herinneren wanneer follow-up labotests moeten gebeuren.
- Er lijkt een sturende rol weggelegd te zijn voor klinisch biologen.

RESEARCHAGENDA

- Nood aan onderzoek naar strategieën om het laboaanvraaggedrag van huisartsen te verbeteren, rekening houdend met niet-medische argumenten zoals angst en perceptie van patiënten. Hier speelt de arts-patiëntcommunicatie een belangrijke rol, meer bepaald bij de bespreking van de patiëntverwachtingen ten aanzien van het bloedonderzoek en het (on)nut ervan.
- Patiënttevredenheid gekoppeld aan het al dan niet aanvragen van labotests, met behulp van vragenlijsten en/of interviews voor en na de consultatie.
- Nood aan goede onderzoeken in de huisartsgeneeskunde die nagaan of er met een beperkte laboaanvraag betere of slechtere resultaten (harde eindpunten) worden verkregen dan met een uitgebreid labo-onderzoek.
- Onderzoek naar strategieën om de betrokkenheid van patiënten te verhogen om een goede follow-up met labocontrole te bewerkstelligen.
- Vergelijking van het aanvraagpatroon voor en na de interventie, namelijk het invoeren van de richtlijn.
- Detecteren van subgroepen om gericht vitamine B12- en/of foliumzuurdeficiëntie op te sporen bij anemie.
- Besliskundig onderzoek over de rol van troponinebepaling bij subacute presentaties van het acuut coronair syndroom in de huisartsenpraktijk.

ECONOMISCHE BESCHOUWINGEN

Het Federaal Kenniscentrum (KCE) voerde in 2006 een studie uit.⁵⁷ De toegevoegde waarde van NP werd ondertussen voldoende aangetoond en er waren al herhaalde aanbevelingen om de test te laten terugbetalen in diagnostische setting (KCE-rapport, rapport Transparantiecommissie over chronisch hartfalen, richtlijn 'Chronisch hartfalen' Domus Medica). Toch is de terugbetaling nog steeds niet voorzien voor deze belangrijke test die ongeveer 35 euro extra kost aan de patiënt. We hopen dat deze richtlijn een extra aanmoediging kan zijn voor de commissie binnen het Riziv die over deze terugbetaling beslist.

TOTSTANDKOMING

Auteurs

De auteurs van deze richtlijn zijn dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leyssen, dr. Jan Michels, prof. dr. Paul Van Royen (huisartsen), dr. Veroniek Saegeman, prof. dr. Alain Verstraete (klinisch biologen) en mevrouw Sanne Vandenbosch (wetenschappelijk medewerker).

Methodologie en literatuuronderzoek

Het ontwikkelingsproces voor de verschillende deelrichtlijnen is in een bijzonder document gedetailleerd beschreven.⁵⁸ Deze richtlijn kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (Cebam) werd overeengekomen en schriftelijk vastgelegd.⁵⁹

De gevolgde methodologie in verband met de aanbevelingen voor labotests bij hartfalen is beschreven in de Domus Medica richtlijn 'Chronisch hartfalen'.⁶⁰ De aanbevelingen voor de labotests bij anemie, diarree, jicht, reumatoïde artritis, longembolie en acuut coronair syndroom werden geadapteerd volgens ADAPTE.⁶¹ ADAPTE bestaat uit 24 stappen, opgedeeld in drie fasen. Belangrijke stappen zijn geschikte richtlijnen zoeken, de methodologische kwaliteit ervan beoordelen, de consistentie tussen de onderbouwende evidentie nagaan en interpreteren, de resulterende aanbevelingen interpreteren en nagaan of de aanbevelingen voor de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn. De auteurs formuleerden tijdens de eerste bijeenkomsten gezamenlijk een beperkt aantal klinische vragen voor anemie, diarree, jicht, reumatoïde artritis en acuut coronair syndroom, op basis van eigen ervaring en van de ingeschatte verwachtingen van de doelgroep en de patiënten. De klinische vragen werden opgesteld in de dezelfde stijl als bij de Domus Medica-richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen – deel 1'.⁶²

Met guideline-zoektermen, specifiek voor elke klinische vraag, werden grote online richtlijnzoekers en -bronnen geraadpleegd. De zoektocht in deze richtlijnzoekers resulteerde in een variërend aantal potentieel relevante bronrichtlijnen. De richtlijnen die beantwoordden aan de gestelde limieten van taal, tijdsvenster, doelgroep en toegankelijkheid, werden gescreend op titel en/of samenvatting, op basis van rele-

vantie of er potentieel een antwoord op de klinische vraag in staat. De geselecteerde richtlijnen werden door twee auteurs onafhankelijk van elkaar beoordeeld aan de hand van de criteria van AGREE II.⁶³ Twee beoordelaars kwamen tot een consensus, vaak via Skype-sessies. Na gezamenlijk overleg op de auteursbijeenkomsten werden enkel deze richtlijnen weerhouden die volgens AGREE II het beste scoorden.

Guidelines die uitsluitend labotests behandelen zijn schaars, niet steeds sterk onderbouwd en vaak gericht op de ziekenhuissetting. De auteurs deden dan ook veelal een aanvullende search in PubMed met aangepaste zoektermen om een antwoord te vinden op de klinische vragen vanuit de eerstelijnssetting.

Aan elke kernboodschap werd een Grade toegekend door de auteurs van deze richtlijn. Met deze cijfer-lettercombinatie kan de lezer zich meteen een beeld vormen van zowel de kracht van de onderbouwende evidentie als van de mate waarin de kernboodschap aanbevolen wordt.⁶⁴ De Grade-werkgroep heeft echter nog geen schema ontwikkeld voor diagnostisch onderzoek, maar er kan van worden uitgegaan dat een goed opgezet diagnostisch onderzoek, met name een onafhankelijke blinde vergelijking van een diagnostische test met een referentietest, ook als hoge kwaliteit van evidentie kan worden beschouwd.

Expertronde

Na goedkeuring door de commissie Richtlijnen van Domus Medica, legden de auteurs deze richtlijn schriftelijk voor aan externe experts uit de eerste en tweede lijn die goed vertrouwd zijn met het onderwerp van deze richtlijn. Dit waren: dr. Rudi Bruyninckx (huisarts gedoctoreerd over medische besliskunde bij thoracale pijn en verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven), prof. dr. Marc Decramer (diensthoofd pneumologie, UZ Leuven), prof. dr. Filip De Keyser (buitengewoon hoogleraar reumatologie, Universiteit Gent), prof. dr. Dirk Devroey (voorzitter vakgroep Huisartsgeneeskunde Vrije Universiteit Brussel), prof. dr. Martine De Vos (diensthoofd gastro-enterologie, UZ Gent), drs. J.A.M. van Balen, (huisarts verbonden aan het NHG), prof. J. Van den Ende (Klinische besliskunde, Instituut voor Tropische geneeskunde, diensthoofd Tropische geneeskunde UZA), prof. dr. Myriam Van Winckel (kinderarts afdeling kindergastro-enterologie en voeding, UZ Gent), prof. dr. Pieter Vermeersch (klinisch bioloog UZ Leuven, verantwoordelijk voor cardiovasculaire laboratoriumtests).

Hun werd gevraagd feedback te geven op de aanbevelingen, onderbouwd door wetenschappelijke literatuur. De auteursgroep besprak alle commentaren systematisch en bezorgde de experts een antwoord. Alle commentaren en antwoorden zijn ter inzage. De richtlijn werd bij consensus onder de auteurs waar nodig aangepast aan de feedback van deze experts. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de richtlijn op elk detail onderschrijft.

Veldtoetsing

Eenmaal de feedback van de experts verwerkt was, werd de richtlijn getoetst in vier Vlaamse Loks (Willebroek, Hofstade, Hamme en Antwerpen) en twee Waalse Glems (Visé en Brusel). Hierbij werd vooral de haalbaarheid en de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk van de aanbevelingen nagegaan. De auteur verantwoordelijk voor de toetsing besprak op voorhand de toetsingsprocedure met de contactpersoon van de Lok of Glem om de toetsing zoveel mogelijk te kunnen laten aansluiten bij de gewoonten in de verschillende Loks en Glems. Na verwerking van alle resultaten van de toetsing bepaalden de auteurs in consensus hoe deze in de richtlijn te integreren. Dit gebeurde meestal onder de vorm van voetnoten of van vermelding bij randvoorwaarden.

De redactie van *Huisarts Nu* besprak de ontwerprichtlijn en gaf vooral suggesties over hoe de helderheid van de aanbevelingen en de leesbaarheid van de tekst konden worden verhoogd. De auteurs verwerkten de ontwerp tekst en maakten deze klaar voor validatie.

Validering

De tekst werd in december 2011 een laatste maal aangeboden aan de commissie Richtlijnen van Domus Medica en na goedkeuring redactioneel afgewerkt. De richtlijn werd op 8 februari 2012 ingediend bij het Belgian Center of Evidence-Based Medicine (Cebam). Hier werd de richtlijn beoordeeld door klinische experts en door experts in de methodologie van richtlijnontwikkeling, op basis van het AGREE II instrument. Cebam valideerde deze richtlijn op 11 april 2012.

Update en financiering

Voor deze richtlijn werd een literatuurzoektocht tot 31/12/2010 verricht. Om de twee jaar zullen enkele auteurs de recente literatuur nakijken en nagaan in welke mate de kernboodschappen van de richtlijn geldig blijven. Hierbij worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij de totstandkoming van deze richtlijn. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuursuche (guidelines, Cochrane en meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostisch onderzoeksresultaten) voor alle kernboodschappen. Alle opvolgrapporten worden op de website van Domus Medica geplaatst. Na vijf jaar wordt de richtlijn volledig herwerkt.

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Bij aanvang ondertekenden de auteurs en de experts een belangenverklaring. Het overzicht hiervan is beschikbaar bij de commissie Richtlijnen Domus Medica. Belangenconflicten zijn niet bekend, ook niet bij experts die zelf labotests doen.

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Dirk Avonts, dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. Nicole Dekker, dr. An De Sutter, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, Sanne Vandenbosch, dr. Esther van Leeuwen en dr. Paul Van Royen) en met de steun van Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

NOTEN

noot 1

- Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - deel 1. Antwerpen: Domus Medica vzw 2011. www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/ab_labotests_volledige_tekst.pdf (laatst geraadpleegd op 4 juni 2012)

noot 2

- WHO, UN Children's Fund and UN University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization; 2001. WHO/NHD/01.3.

noot 3

- Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Silverentand WGJ, et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2003;46:21-9.

noot 4

- NHS Clinical Knowledge Summaries. Anaemia - iron deficiency. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. www.cks.nhs.uk/anaemia_iron_deficiency (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 5

- NHS Clinical Knowledge Summaries. Anaemia - vitamin B12 and folate deficiency. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. www.cks.nhs.uk/anaemia_b12_and_folate_deficiency (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 6

- De Clinical Knowledge Summaries 'Anaemia - iron deficiency' is gebaseerd op de 'Guidelines for the management of iron deficiency anaemia' van de British Society for Gastroenterology. www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def.pdf (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 7

Tijdens de Lok-toetsingen werd duidelijk weerstand geuit om vitamine B12 en foliumzuur te testen bij micro- en normocytair anemieën. Deze aanbeveling is overgenomen uit de richtlijn 'NHS Clinical Knowledge Summaries. Anaemia - vitamin B12 and folate deficiency. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008'. Door het gebrek aan duidelijk afkapwaarden voor bijvoorbeeld leeftijd (ouderen) of dieetgewoonten (vegetarisch of veganistisch dieet) blijft aanbeveling behouden en werden deze hiaten toegevoegd aan de researchagenda.

noot 8

In een enkele Lok-groep werd aangegeven dat de huisarts bij verdenking op een hemoglobinoopathie wel een Hb elektroforese of chromatografie in eigen beheer aanvraagt en doorverwijst bij afwijkende resultaten. Dit is in overeenstemming met de NHG-standaard 'Anemie', maar ging in tegen het advies van de geraadpleegde experts. De meest huisartsen gaven bij de Lok-toetsingen aan totaal niet vertrouwd te zijn met hemoglobinoopathiën in het algemeen of thalassemie in het bijzonder.

noot 9

- National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in chronic kidney disease: rapid update 2011. London: Royal College of Physicians (UK); 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65530/ (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 10

- Provan D. ABC of Clinical Haematology. Third edition. London: BMJ books; 2009. (te raadplegen via Cebam Ebrary ebooks collection). De versie van 2003 staat volledig online op faculty.ksu.edu.sa/higgy/Documents/ABC_of_Clinical_Haematology.pdf (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)
- Kjeldsberg C. Practical diagnosis of hematologic disorders. Third edition. Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press; 2000. www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-anemia?source=search_result&selectedTitle=1%7E55#H47 (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 11

Een polarisatiemicroscop is een microscoop waarbij het object in de lichtweg tussen twee polarisatiefilters ligt. Er wordt dus gebruikgemaakt van gepolariseerd licht. Het optisch systeem van de microscoop bevat ook een draaibaar polarisatiefilter. Objecten die de polarisatierichting van

het licht draaien, kunnen zo via een polarisatiemicroscop worden waargenomen. Als de polarisatiefilters in gekruiste toestand worden geplaatst zal er normaal geen licht meer worden doorgelaten, behalve als het object zelf ook optisch actief is. In dat geval zal het object oplichten, soms met opvallende regenboogkleuren. Een polarisatiemicroscop is dus anders dan een fasecontrastmicroscop of een lichtmicroscop.

noot 12

- Uit Lok-toetsing blijkt dat gewrichtspunctie van kleinere gewrichten technisch als zeer moeilijk wordt ervaren. Ook omwille hiervan wordt aanbevolen om enkel in klinisch onduidelijke situaties een gewrichtspunctie te overwegen. Het metatarsofalangeale gewricht is het gemakkelijkst te punteren met een 29-gauge naald.
- Sivera F, Aragon R, Pascual E. First metatarsophalangeal joint aspiration using a 29-gauge needle. *Ann Rheum Dis* 2008;67:273-5.

noot 13

- Segal J, Albert D. Diagnosis of crystal-induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test. *Arthritis Care and Research* 1999;12:376-80.
- Schlessinger N, Noquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009;36:1287-9.

noot 14

- Deze cijfers worden geciteerd door de European League Against Rheumatism (EULAR) en zijn gehaald uit drie verschillende systematische reviews:
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
- Segal J, Albert D. Diagnosis of crystal-induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test. *Arthritis Care and Research* 1999;12:376-80.
- Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002;61:493-8.

noot 15

- Deze hoge likelihoodratio wordt verklaard door een redelijke sensitiviteit (0,84 (95%-BI: 0,77 tot 0,92)) en zeer hoge specificiteit (1,00 (95%-BI: 0,99 tot 1,00)). Hieruit werd een LR+ berekend van 566,60 (95%-BI: 35,46 tot 9053,50). Deze gegevens tonen aan dat de aanwezigheid van uraatkristallen in synoviaal vocht een klinisch beeld verdacht voor jicht bewijst.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.

noot 16

- Segal J, Albert D. Diagnosis of crystal-induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test. *Arthritis Care and Research* 1999;12:376-80.
- Von Essen R, Hölttä AM, Pikkarainen R. Quality control of synovial fluid crystal identification. *Ann Rheum Dis* 1998;57:107-9.
- Hasselbacher P. Variation in synovial fluid analyses by hospital laboratories. *Arthritis Rheum* 1987;30:637-42.
- Schumacher HR, Sieck MS, Rothfuss C, et al. Reproducibility of synovial fluid analyses: a study among four laboratories. *Arthritis Rheum* 1986;29:770-4.

noot 17

- Segal J, Albert D. Diagnosis of crystal-induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test. *Arthritis Care and Research* 1999;12:376-80.

noot 18

- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.

noot 19

- Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG, et al. NHG-standaard Artritis. *Huisarts Wet* 2009;52:439-53. nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlij/

[nen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/Artritis-3.htm](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 20

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009. [www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43326/43326.pdf](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 21

Met immuungecompromiteerd wordt bedoeld: hiv-patiënten en patiënten die immunosuppressiva of chemotherapeutica toegediend krijgen.

noot 22

- Uit Lok- en Glem-toetsingen kwam de vraag naar duidelijke en praktische info rond het afnemen van een stoelgangstaal. Stoelgang wordt geïncollecet in een propere waterresistente recipiënt met een brede opening en met een goed sluitend deksel, om zeker te zijn dat de inhoud voldoende vochtig blijft. Stalen mogen niet gecontamineerd zijn met water, aarde of urine, omdat water en aarde vrijlevende micro-organismen kunnen bevatten die verkeerdelijk aanzien kunnen worden voor humane parasieten. Urine kan mobiele trofozoieten vernietigen. Stoelgangstalen mogen geen barium, bismuth, medicatie waarin minerale olie verwerkt is, antibiotica, antimalariapillen of andere chemische bestanddelen bevatten omdat deze stoffen de detectie van intestinale parasieten compromitteren.
- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. Third edition. St. Louis: Mosby; 1997.
- [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003758.htm](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 23

- Uit Lok- en Glem-toetsingen blijkt dat huisartsen de noodzaak van bloedonderzoek voor het inschatten van de graad van dehydratatie bij ouderen met diarree in vraag stellen. Toch raden de auteurs van de richtlijn dit aan. Er bestaan geen betrouwbare klinische tekens om de graad van dehydratatie in te schatten bij volwassenen. Ouderen hebben een groter risico op dehydratatie en het klinisch onderzoek is nog minder betrouwbaar dan bij volwassenen. De auteurs baseren zich hiervoor op expertadvies op de BAPCOC-aanbeveling²⁴ die onder meer volgende studies aanhaalt:
- Thomas DR, Tariq SH, Makhdomm S, et al. Physician misdiagnosis of dehydration in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:S30-S4.
- McGee S, Abernethy WB, Simel DL. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999;281:1022-9.

noot 24

- Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G, et al. Aanpak van acute gastroenteritis in de ambulante praktijk. BAPCOC; 2010. [www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie-2faq/19065428.pdf](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 25

- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009. [www.nice.org.uk/_gs/link/?id=9AAF1B45-19B9-E0B5-D42942E06D18BE3E](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)
- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. [nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 26

- Brühl PhC, Lamers HJ, Van Dongen AM, et al. NHG-Standaard Acute diarree. Tweede herziening. *Huisarts Wet* 2007;50:103-13. [nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/M34_std.htm](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 27

- Van Balen JAM, Van Suijlen JDE, Rutten WPF, et al. LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumonderzoek. [nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_samenwerking/k_lesas.htm](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 28

- Nathawani D, Grimshaw J, Ritchie LD, et al. Factors influencing general practitioners' referral to hospital of adults with presumed infective diarrhoea. *Br J of Gen Pract* 1994;44:171-4.

noot 29

- National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care commissioned by National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NHS; 2008. [www.nice.org.uk/_gs/link/?id=9B15A8F6-19B9-E0B5-D493C49233734C1E](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 30

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. NHS; 2009. [www.nice.org.uk/_gs/link/?id=4969B74B-19B9-E0B5-D4AA0014BEE63025](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 31

- Uit de Lok- en Glem-toetsingen blijkt dat veel huisartsen coeliakie niet als een huisartsgeneeskundige pathologie beschouwen en de labotests voor coeliakie niet goed kennen. Gezien coeliakie vaak miskend wordt, willen de auteurs van deze richtlijn de huisartsen hierover toch informeren. We besloten het zo eenvoudig mogelijk te houden en het enkel over IgA tTGa te hebben, de test met zowel hoge sensitiviteit (volwassenen: 71-100%, kinderen: 89-100%) als hoge specificiteit (volwassenen: 65-100%, kinderen: 25-100%). Deze cijfers zijn overgenomen uit de NICE-guideline over coeliakie en gebaseerd op 19 studies, vooral cohortstudies.

noot 32

- White R. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-4-8.
- Lucassen WA, Douma RA, Toll DB, et al. Excluding pulmonary embolism in primary care using the Wells-rule in combination with a point-of care D-dimer test: a scenario analysis. *BMC Family Practice* 2010;11:64. [www.biomedcentral.com/1471-2296/11/64](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 33

- Huerta C, Johansson S, Wallander MA, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935-43.

noot 34

- Healthcare guideline: Venous thromboembolism diagnosis and treatment. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2011. [www.icsi.org/venous_thromboembolism/venous_thromboembolism_4.html](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 35

- Wells P, Anderson D, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the simplified D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.

noot 36

- De regel van Wells zou mogelijk gebruikt kunnen worden in de huisartsenpraktijk, indien een lager afkappunt gebruikt wordt om de patiënt in te delen in een groep met hoog of laag risico op longembolen, in combinatie met het gebruik van een speciale D-dimeer-sneltest waarvan het resultaat onmiddellijk en ter plaatse beschikbaar is. Deze werkwijze werd reeds onderzocht in een theoretisch model, maar werd nog niet gevalideerd in de praktijk. Mogelijk biedt ze perspectieven voor de toekomst.
- Lucassen WA, Douma RA, Toll DB, Büller HR, van Weert HC. Excluding pulmonary embolism in primary care using the Wells-rule in combination with a point-of care D-dimer test: a scenario analysis. *BMC Fam Pract* 2010;11:64. [www.biomedcentral.com/1471-2296/11/64](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 37

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007. [www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 38

- Cooper A, Calvert N, Skinner J, et al. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. London: National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions; 2010. [www.nice.org.uk/nicemedia/live/12947/47931/47931.pdf](#) (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 39

- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force

for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53. circ.ahajournals.org/content/116/22/2634.full (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 40

Uit Lok-toetsingen komt naar voren dat huisartsen de bepaling van troponine toch nuttig vinden bij subacute klachtenpresentaties, wanneer de klachten reeds voorbij zijn en bij atypische klachten, waarbij het risico op een doorgemaakt acuut coronair syndroom zeer laag ingeschat wordt. Huisartsen laten zich hierbij onder meer leiden door hun 'pluis/niet-pluis'-gevoel. De NICE-guideline³³ beschrijft deze realiteit gedeeltelijk in één kernboodschap. Omdat deze kernboodschap echter niet onderbouwd blijkt en volledig consensus-based is, hebben we ze hier niet overgenomen als kernboodschap. Volledigheidshalve vermelden we ze hier: 'Bij het vermoeden van een acuut coronair syndroom waarbij de klachten meer dan 72 uur voorbij zijn en waarbij zich geen complicaties voordoen zoals longoedeem, bepaalt men troponine en voert men een klinisch onderzoek en ECG uit. Op basis van klinische inschatting beslist men of een verwijzing hiervoor noodzakelijk is en hoe urgent deze dient plaats te vinden.'

noot 41

- Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2010;160:224-9.

noot 42

- Christenson, Robert H, Phillips, et al. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name. *Pathology* 2011;43:213-9.

noot 43

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/95/index.html (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 44

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

noot 45

- Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. *Huisarts Nu* 2011;40:S158-S86.

noot 46

- Sim V, Hampton D, Philips C, et al. the use of BNP as a screening test for left ventricular systolic dysfunction- cost effectiveness in relation to open access echocardiography. *Fam Pract* 2003;20:570-4.

noot 47

- Van Brabandt H, Van den Steen D, Cleemput I. Het gebruik van natriuretische peptides in de diagnostische aanpak van patiënten met vermoeden van hartfalen. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005. KCE Reports vol. 24A. Ref. D/2005/10.273/34. kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20051027334.pdf (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 48

- De toegevoegde waarde van NP-bepaling naast klinisch onderzoek en anamnese werd duidelijk aangetoond in de huisartsenpraktijk. Op basis hiervan worden in de toekomst mogelijk nieuwere diagnostische algoritmes gevalideerd met hun respectievelijke NP-grenswaarden.
- Kelder J, Cramer M, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-73.
- Kelder C, Cowie R, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959-63.

noot 49

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/95/index.html (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 50

Bij het interpreteren van NP-resultaten dient rekening gehouden te worden met factoren die aanleiding kunnen geven tot verhoogde of verlaagde NP-waarden:

- Factoren die de NP-waarden verhogen: oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, obesitas, nierinsufficiëntie, rechterventrikelbelasting zoals bij COPD, pulmonale hypertensie, longembolen, acuut coronair syndroom en voorkamerfibrillatie.
- Factoren die de NP-waarden verlagen: diuretica, mitralisstenose, atriale myomen, acute mitralisregurgitatie, snel optredend longoedeem, medicamenteuze therapie voor hartfalen, pericarditis constrictiva.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art : Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-39.
- Does BNP testing aid diagnosis of heart failure. *Drug Ther Bull* 2009;47:110-3.

noot 51

- www.domusmedica.be/praktijk/consultatie/patientenfolders.html

noot 52

- Rao JK, Weinberger M, Kroenke K. Visit-specific expectations and patient-centered outcomes. A literature review. *Arch Fam Med* 2000;9:1148-55.

noot 53

- Williams S, Weinman J, Dale J, et al. Patient expectations: What do primary care patients want from the GP and how far does meeting expectations affect patient satisfaction? *Family Practice* 1999;12:193-201.

noot 54

- Kravitz RL, Callahan EJ, Azari R, et al. Assessing patients' expectations in ambulatory medical practice: does the measurement approach makes a difference? *J Gen Intern Med* 1997;12:67-72.

noot 55

- Peck BM, Ubel PA, Goold SD, et al. Do unmet expectations for specific tests, referrals, and new medications reduce patients' satisfaction? *J Gen Intern Med* 2004;19:1080-7.

noot 56

- www.domusmedica.be/component/docman/doc_download/680-aanvraag-van-laboratoriumtests.html?Itemid=1356
Er zijn contacten geweest met laboratoria die interesse vertoonden om dit aanvraagformulier als deel van hun elektronische aanvraagmodule te gebruiken.

noot 57

- De Sutter A, Van den Briel A, Devriese S, et al. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. KCE reports 59A. Brussel: KCE; 2007. www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=8948&CREF=9556 (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 58

- Zie 'Uitgebreide totstandkoming' (op te vragen bij Domus Medica).

noot 59

- Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. Algemeen stramien voor de ontwikkeling van aanbevelingen van goede medische praktijkvoering. Berchem/Brussel: Domus Medica/SSMG; 2007. portal.iscientia.net/public/cebamnl/nieuws/Pages/Stramienvooraanbevelingen.aspx (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 60

- Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. *Huisarts Nu* 2011;40:S158-86.

noot 61

- ADAPTE is een stapsgewijze en gestructureerde methode voor adaptatie van richtlijnen naar de lokale context, ontwikkeld door de ADAPTE Collaboration, een internationale werkgroep van onderzoekers en richtlijnontwikkelaars.
- Manual for Guideline Adaptation Version 1.0 - 2007. www.adapte.org/www/upload/actualite/pdf/Manual%20%20%20Toolkit.pdf (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 62

- Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Kernboodschappen uit de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen – Deel I. *Huisarts Nu* 2011;40:S89-100. www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/AB_labotests_kernboodschappen_77.pdf (laatst geraadpleegd op 4 juni 2012).

noot 63

AGREE II: Het AGREE-instrument is een algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen.

- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010;182:E839-42. DOI: 10.1503/090449 www.agreetrust.org/ (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

noot 64

- www.gradeworkinggroup.org/index.htm (laatst geraadpleegd op 14 januari 2012)

LIJST VAN AFKORTINGEN

In deze richtlijn wordt veelvuldig gebruik gemaakt van afkortingen, eigen aan de klinische biologie. Om de vlotte leesbaarheid van de tekst te behouden opteren we om de meeste afkortingen niet steeds voluit te vermelden in de richtlijn, maar de verklaring van de afkortingen hieronder alfabetisch op te sommen:

- BAPCOC: Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
- BNP: brain natriuretic peptide
- CCP: cyclic citrullinated peptide test
- CKS: Clinical Knowledge Summaries
- ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
- EMA: endomysial antibodies
- FBC: full blood count
- FL: femtoliter
- GLEM: Groupe Local d’Evaluation Médicale (Franstalige tegenhanger van de Lok).
- MSU: monosodium urate
- NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap
- NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
- RA: reumatoïde artritis
- RC: reticulocyten
- RCT: randomized controlled trial
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- TIBC: total iron-binding capacity
- TF: transferrine
- tTGA: tissue transglutaminase antibodies

Deze richtlijn kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica vzw (dr. Dirk Avonts, dr. Marjke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. Nicole Dekker, dr. An De Sutter, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, Sanne Vandenbosch, dr. Esther van Leeuwen en dr. Paul Van Royen) en met de steun van Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

© **Domus Medica vzw**
Sint-Hubertusstraat 58
2600 Berchem

Tel. 03 425 76 76
Fax 03 218 51 84
E-mail: info@domusmedica.be

www.domusmedica.be