Kalium-bepalingen in de huisartsenpraktijk

Anouk Smeets, KULeuven

Promotor: Bert Vaes, KULeuven

Co-promotor: prof. F. Buntinx, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2016 – 2018

Contact: anouk.smeets@student.kuleuven.be

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

Abstract 4

Inleiding 5

Achtergrond 5

Methode 6

Resultaten + Discussie 7

A. Onderzoeksvraag 1: Trend in kalium-testing 7

A1. Intego-resultaten 7

A2. Gegevens uit het literatuuronderzoek 11

B. Onderzoeksvraag 2: Risicopopulatie 12

B1. Gegevens uit het literatuuronderzoek 12

B2. Intego-resultaten 15

C. Onderzoeksvraag 3: Problemen bij kalium-testing: pseudohyperkaliëmie 20

D. Onderzoeksvraag 4: Mogelijke oplossingen 22

Conclusie 27

Noten 27

Referenties 29

Bijlagen 32

Bijlage 1 Protocol aanpak hyperkaliëmie 32

Bijlage 2 Protocol venapunctie 33

Bijlage 3 POC kalium toestellen 34

Bijlage 4 Goedgekeurd protocol en gunstig advies Ethische Commissie 35

Abstract

Context
Kalium-bepalingen zijn van groot belang in de huisartsenpraktijk, aangezien hyperkaliëmie gepaard gaat met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Vroegtijdige screening en aanpak is van bewezen nut, maar het praktisch probleem van pseudohyperkaliëmie bemoeilijkt correcte interpretatie van verhoogde kalium-waardes en belet daarmee een correct en aangepast beleid.
Onderzoeksvragen
1. Wat is de trend van kalium-bepalingen in de huisartsenpraktijk? 2. Wat is de risicopopulatie waarbij gemonitord moet worden naar hyperkaliëmie? 3. Wat is het probleem bij kalium-bepalingen (pseudohyperkaliëmie)? 4. Wat zijn de mogelijke oplossingen hiervoor?
Methoden
De resultaten van een grondige literatuurstudie werden vergeleken met de resultaten van een analyse binnen de Intego-databank. De periode 1994-2015 werd onderzocht, waarbij alle kalium-bepalingen die in deze periode uitgevoerd werden, geïncludeerd werden. Er werd gekeken naar het aantal testen en het patiëntprofiel waarbij deze testen uitgevoerd werden.
Resultaten
Er werd een stijgende trend waargenomen in het aantal kalium-testen in Vlaanderen, en de relevantie is meer dan ooit actueel gezien het toenemend gebruik van RAAS-inhibitoren. Correcte screening van risicopopulaties (waaronder patiënten met co-morbiditeiten als hartfalen, diabetes, chronische nierinsufficientie, ritme-/en geleidingsstoornissen en/of onder behandeling van RAAS-inhibitoren) blijkt alsnog voor verbetering vatbaar. Redenen hiervoor kunnen de inconsistente aanbevelingen van verschillende richtlijnen zijn en het praktische probleem voor het betrouwbaar afnemen van een kalium-gehalte (i.e. het probleem van pseudohyperkaliëmie). In het verleden zijn reeds meerdere pogingen gedaan om pseudohyperkaliëmie te omzeilen, zonder resultaat. Hernieuwde aandacht voor de pre-analytische fase (waaronder atraumatische venapunctie, correcte staalbewaring en tijdig en atraumatisch staaltransport) is cruciaal. Mogelijks kan de nieuwe evolutie van point-of-care testen hier een oplossing voor bieden, gezien er een onmiddellijke analyse kan gebeuren, waardoor fouten in staalbewaring en -transport omzeild kunnen worden. Tot slot wordt een algoritme voorgesteld voor het interpreteren van hyperkaliëmie, zodat foutief behandelen van pseudohyperkaliëmie en onnodige verwijzing naar spoedgevallen vermeden kan worden.
Conclusie
Het is van uiterst belang dat er meer aandacht geschonken wordt aan kalium-bepalingen in de huisartsenpraktijk, zeker binnen risicopopulaties. Het alombekende probleem van pseudohyperkaliëmie blijft actueel, waarvoor point-of-care toestellen mogelijks een oplossing kunnen bieden.

Inleiding

Het thema kalium-bepalingen in de huisartenpraktijk, is een erg belangrijk en relevant onderwerp gezien de moeilijkheidsgraad om een betrouwbaar resultaat te krijgen, hoewel het alsnog belangrijk is om hier een duidelijk zicht op te krijgen (1). Een verhoogd kalium-gehalte heeft namelijk een significante impact op morbiditeit en mortaliteit: beperkte schommelingen in de kalium-gradiënt kunnen reeds een groot effect hebben op hart- en skeletspierfunctie, wat in ernstige gevallen geassocieerd wordt met levensbedreigende aritmieën en plotse cardiale dood (2). Ernstige hyperkaliëmie vereist dus urgente aandacht. Om onnodige verwijzingen naar spoedgevallen te vermijden, is onderscheid tussen werkelijke en valsverhoogde waarden cruciaal (1).

Hyperkaliëmie wordt gedefinieerd als een kalium-gehalte boven de 5,5 mmolL (3). Afhankelijk van de grootte van de afwijking, wordt hyperkaliëmie onderverdeeld in een milde vorm (5,5-6,0), een matige vorm (6,0-6,5), en een ernstige vorm (>6,5) (2). Hyperkaliëmie is veelal asymptomatisch en wordt vastgesteld bij routine labo-bepalingen (4). In ernstige gevallen kan het klinische verschijnselen teweegbrengen, zoals spierzwakte, paresthesieën of palpitaties, gaande tot levensbedreigende arritmieën en plotse dood (3,4). Om de ernst te definiëren, wordt aangeraden om bij een hyperkaliëmie > 6,0 een EKG af te nemen (4,5). Het EKG alleen is echter geen sensitieve methode voor het detecteren van hyperkaliëmie, qua specificiteit scoort het beter [(noot 1)]. Hoe hoger het kalium-gehalte, hoe hoger de kans op EKG-afwijkingen, waarbij in sommige gevallen ook evolutieve veranderingen worden gezien: zoals spitse T-toppen (bij K+ van 5,5 – 6,5), afvlakken van p-toppen (bij K+ van 6,5 - 7,5) of verbrede QRS-complexen (bij K+ van 7,0 - 8,0) (3).
Een kalium-gehalte > 6,0 gepaard gaande met EKG-veranderingen of een kalium-gehalte > 6,5, wordt beschouwd als een ernstige hyperkaliëmie en vereist urgente medische aandacht (2).

Evidence-based research naar de prognose gekoppeld aan een bepaald kalium-gehalte, beperkt zich voornamelijk tot expert-opinies. Het is onwaarschijnlijk dat een absolute waarde alleen het risico op arritmieën of metabole stoornissen voorspelt (1).
Een retrospectieve analyse van > 240 000 personen toonde aan dat, bij patiënten met milde hyperkaliëmie het risico op “all-cause mortality” in de komende 24h met een 10-voud verhoogt in vergelijking met controles (6). Bij matige tot ernstige hyperkaliëmie loopt dit cijfer op tot een 30-voud (6). Dit benadrukt de relevantie en de nood tot kalium-bepalingen.

De kalium-homeostase wordt voornamelijk gereguleerd ter hoogte van de nieren, waar de excretie van K^+ gestimuleerd wordt door het RAAS-systeem (3). Co-morbiditeiten die de nierfunctie doen afnemen en deze pathway beïnvloeden, zoals chronische nierinsufficiëntie, hartfalen en diabetes, zijn at risk voor hyperkaliëmie (3). Alsook patiënten onder behandeling van RAAS-inhibitoren of andere kalium-verhogende medicatie (3). Het monitoren van het kalium-gehalte is van uiterst belang bij deze patiënten.

Hoewel kalium-bepalingen in de huisartsenpraktijk cruciaal zijn bij de follow-up van deze risicopatiënten, blijkt het in de praktijk heel wat valkuilen met zich mee te brengen (o.a. het probleem van pseudohyperkaliëmie), waardoor correcte interpretatie van verhoogde kalium-waardes bemoeilijkt wordt (1).

Het doel van deze studie is om te antwoorden op 4 onderzoeksvragen. Eerst en vooral zal de trend van kalium-testing over de afgelopen 20 jaar in kaart gebracht worden. Hoe vaak wordt het uitgevoerd? Wat zijn de mogelijke verklaringen hiervoor? Hoe vaak komt hyperkaliëmie voor?
Als tweede zal ingezoomd worden op de risicopopulaties. Wie is at risk voor hyperkaliëmie? Bij wie moeten we extra alert zijn en screenen naar hyperkaliëmie? Hoe verloopt de monitoring in de Vlaamse huisartsenpraktijk?
Een derde focus wordt gelegd op de praktische problemen in de praktijk, met name het probleem van pseudohyperkaliëmie en tot slot zal een voorstel gedaan worden tot mogelijke oplossingen voor dit probleem.

Methode

In deze studie zal een Intego-onderzoek gecombineerd en vergeleken worden met een literatuuronderzoek.

Intego is een Vlaams huisartsenregistratienetwerk dat sinds 1994 een bron van epidemiologische gegevens vormt. Het is een databank die de gegevens van huisartsenpraktijken verspreid over Vlaanderen verzamelt (n = 49 in 2015).
Intego procedures werden goedgekeurd door de ethische commissie van de facultateit Geneeskunde, K.U.Leuven (N° ML 1723) en door de Belgische privacy commissie (no SCSZG/13/079).
In 2008, werkten 86 huisartsen, die gebruik maakten van het medisch software programma Medidoc (Corilus NV, Aalter, België), mee aan het Intego project. Ze werkten in 55 praktijken, verspreid over Vlaanderen, België. Huisartsen appliceerden voor inclusie in het register. Vooraleer hun data geaccepteerd werd, werd de uitvoering van hun registraties beoordeeld door middel van algoritmes, die hun resultaten vergeleken met die van andere applicanten. Enkel de praktijken met een goede uitvoering van de registraties werden geïncludeerd in de databank.
Met behulp van gespecifieerde extractie software, werd data gecodeerd en verzameld vanuit de persoonlijke computers van de huisarten en ingegeven in een centrale databank. Geregistreerde data werden continu geupdated en historisch geaccumuleerd voor elke patiënt. Diagnoses werden ingedeeld aan de hand van een gedetailleerde thesaurus, automatisch gelinkt aan de “International Classification of Primary Care – 2nd edition” (ICPC-2) en de “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems—10th Revision” (ICD-10). Geneesmiddelen werden ingedeeld aan de hand van het ATC-classificatiesysteem.

De Intego-search in deze studie werd verricht over een tijdsspanne van 20 jaar (van 1994-2015), waarbij alle kalium-bepalingen die in deze periode uitgevoerd werden, geincludeerd werden. Er werd gekeken naar het aantal testen en het type patiëntprofiel waarbij deze testen uitgevoerd werden. De focus werd gelegd op leeftijd en geslacht, een voorgeschiedenis van cardiovasculaire events (K74, K75, K76, K77, K82, K86, K87, K90, K91, K92, K93, K94), een verminderde nierfunctie (eGFR <45 ml/min) en inname van RAAS-inhibitoren, waaronder ACE-inhibitoren, angiotensine-receptor-blokkers (ARB) of spironolactone (C09A, C09B, C09C, C09D, C03DA01).

Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd door middel van een zoekopdracht via CEBAM volgens het watervalprincipe. Dit wil zeggen dat eerst guidelines nagekeken werden, daarna meta-analyses, dan systematische reviews en uiteindelijk de oorspronkelijke artikels. De huidige nationale en internationale richtlijnen omtrent comorbiditeiten relevant voor dit onderwerp werden als eerst doorgenomen, waaronder de NICE guidelines, de ESC/AHA guidelines, NHG richtlijnen en domus medica richtlijnen (rond hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, arteriële hypertensie, diabetes, acuut myocard infarct en atriumfibrilleren).

Al snel werd overgegaan naar de volgende stappen van het watervalprincipe, waarbij de belangrijkste zoektocht plaatsvond via Pubmed in de databank Medline. Relevante meta-analyses, systematic reviews, clinical trials en surveys werden geselecteerd, na een zoektocht (al dan niet met de zoekrobot Clinical Queries) met als Mesh termen “potassium/blood”, “hyperkalemia/blood”, “hyperkalemia/diagnosis”, “spurious hyperkalaemia”, “false positive reactions”, “point-of-care systems”, “general practice”, …. Met behulp van referenties binnen de gevonden artikels en de rubriek gerelateerde artikels, kon een uitgebreider aanbod aan artikels geselecteerd worden. Tot slot werden fragmenten uit de Harrissons Internal Medicine, met name het hoofdstuk “potassium”,erbij betrokken.

Resultaten & discussie

A. Onderzoeksvraag 1: Trend in kalium-testing

A1. Intego-resultaten

In de periode 1994 – 2015 werden in totaal 625.704 kalium-testen geregistreerd in de Intego-databank. Extreme waardes (0 en >10 mmol/l) werden geëxcludeerd. Het totaal aantal patiënten waarbij deze testen werden afgenomen, bedroeg 371.856.

Als er naar de evolutie van het aantal afgenomen K+-tests gekeken wordt, wordt een stijgende trend in de volledige registratieperiode waargenomen. Dit wordt geïllustreerd door Fig. 1 en Fig. 2. *Fig. 1* toont per jaar de evolutie van de proportie patiënten die een kalium-test gekregen heeft t.o.v. de jaarlijkse contact groep (JCG, i.e. alle patiënten die de Intego-huisartsenpraktijken geconsulteerd hebben in dat jaar). *Fig. 2* illustreert het aantal afgenomen K+-testen in de JCG (i.e. het totaal aantal K+-testen, onafhankelijk van het aantal patiënten). Hier is de stijgende trend nog duidelijker. Rond het jaar 2000 ligt dit aantal rond de 20%, en in 2015 neemt dit aantal toe tot 35-40% . Hieruit kunnen we concluderen dat het aantal testen per patiënt ook toeneemt. Zelfs na leeftijd-standaardisatie, met als referentie de Vlaamse populatie van 1994, blijft de toenemende trend in kalium-testen overduidelijk (zie fig. 3). [(noot 2)]

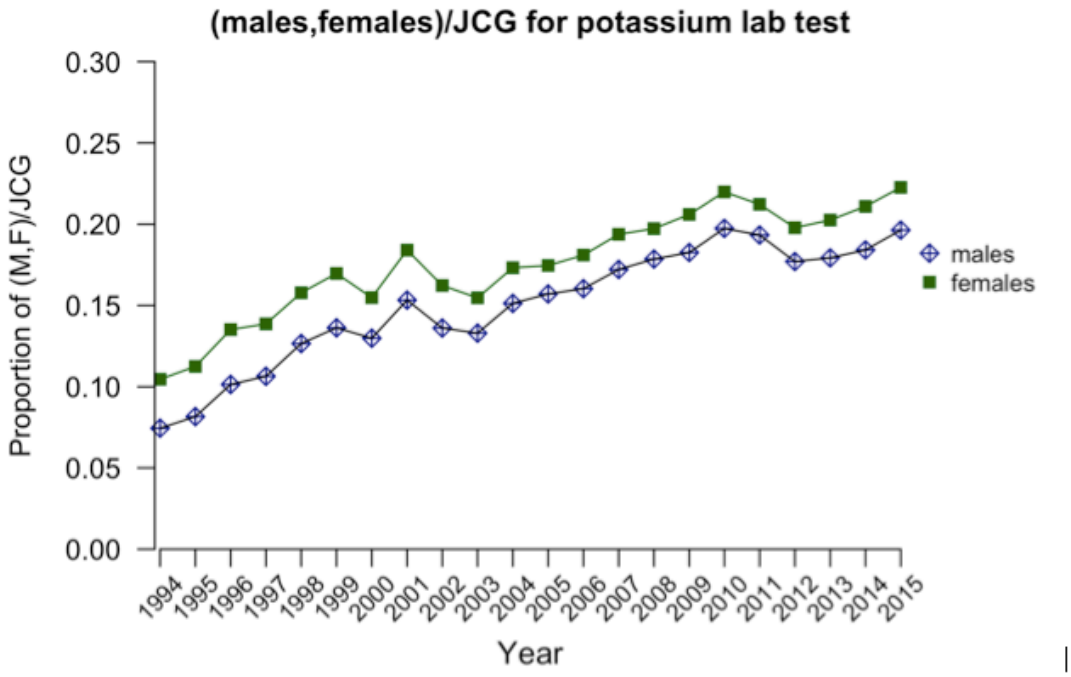


Fig. 1 Proportie patiënten (mannen,vrouwen) waarbij een K+-test werd uitgevoerd/JCG (jaarlijkse contact groep)

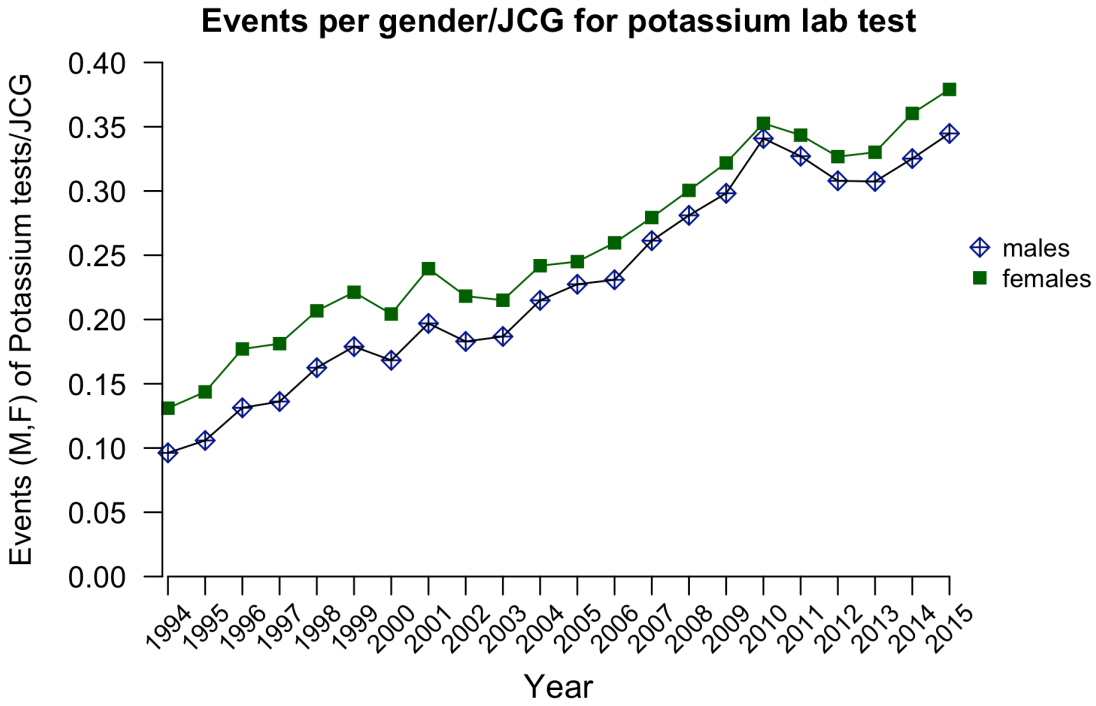
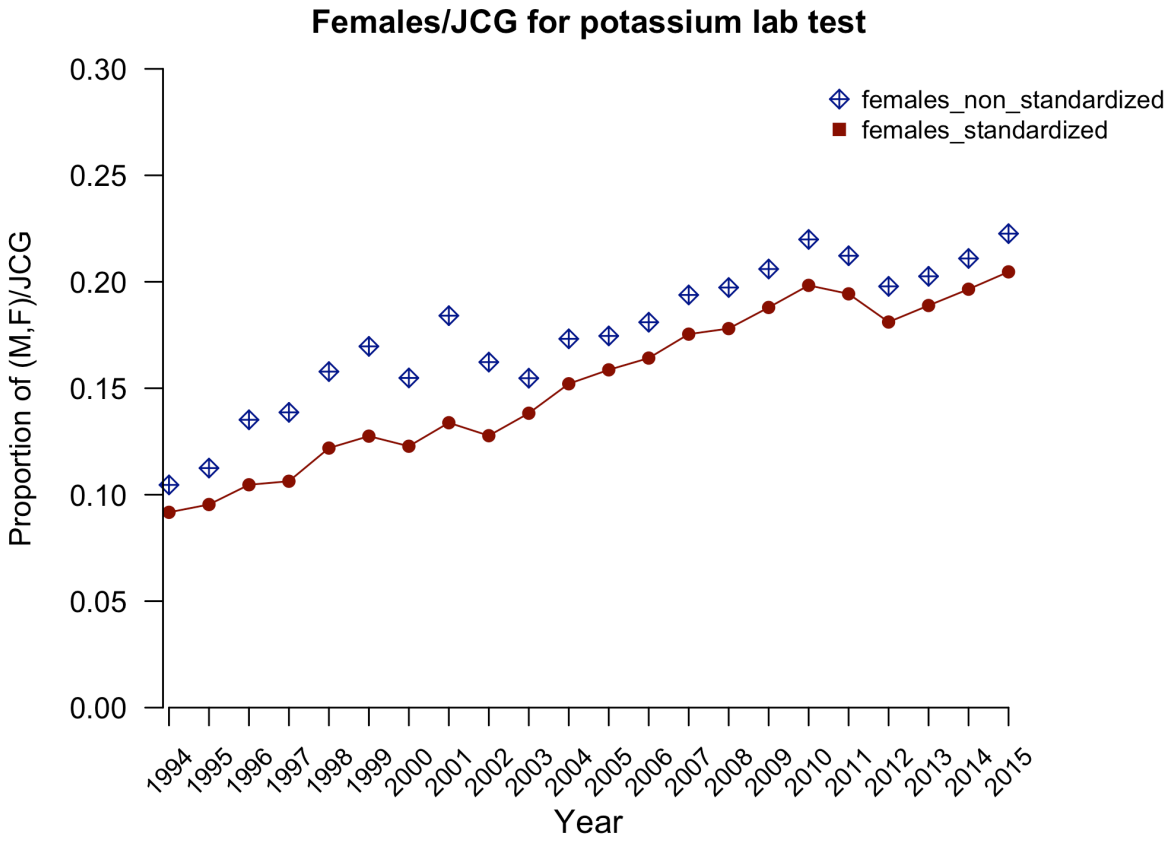


Fig. 2 Proportie events (= uitgevoerde K+-testen) (mannen, vrouwen)/JCG (jaarlijkse contact groep)



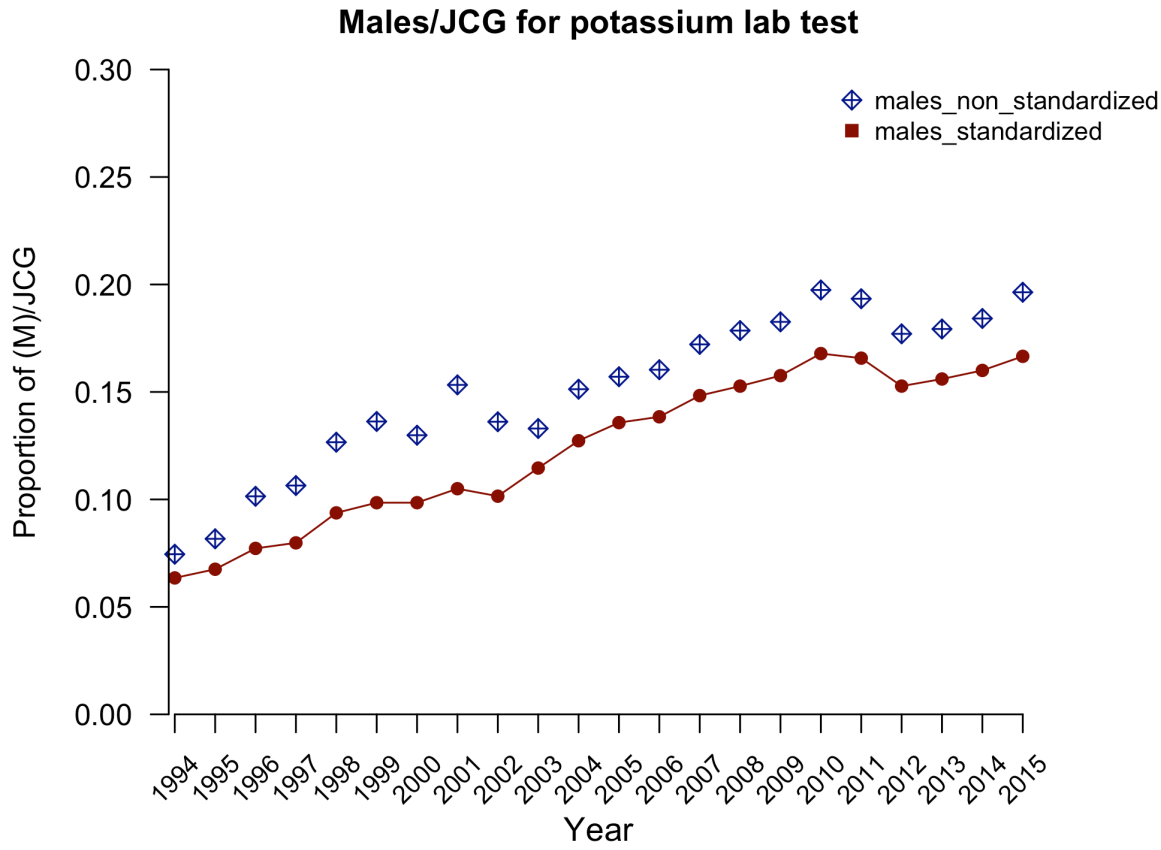
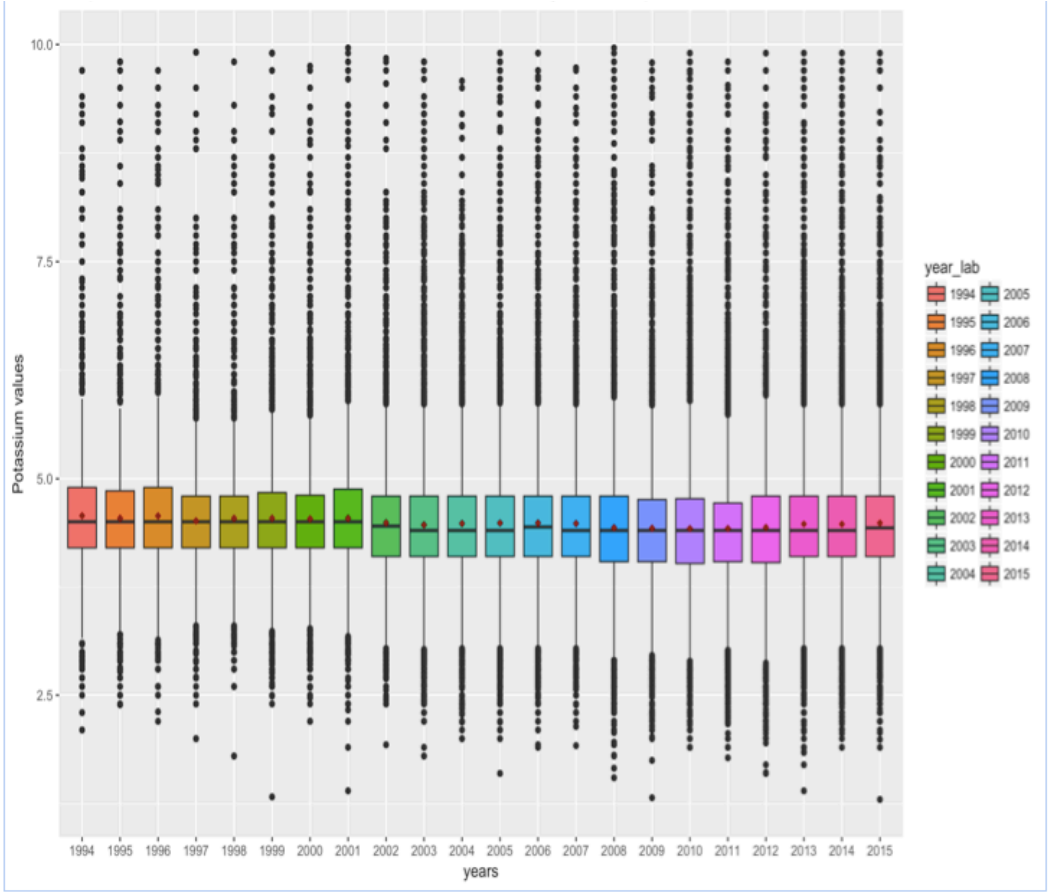


Fig. 3 Proportie patiënten waarbij een K+-test werd uitgevoerd/JCG, na leeftijd-standaardisatie

Boxplot 1 is een visuele weergave van de resultaten van de kalium-metingen. De gemiddelde K+-waarden schommelen rond dezelfde mediaan over de jaren heen, gelegen tussen 4,3 – 4,5, welke als normokaliëmie aanschouwd wordt (3,5 – 5,0).



Boxplot 1 resultaten kalium-waardes per jaar (gemiddelde, 95% CI, minimum en maximum)

Tabel 1 illustreert het aantal kalium-resultaten binnen de verschillende categoriën, waarbij een onderverdeling gemaakt wordt tussen hypokaliemie (<3,5 mmol/L), normokaliemie (3,5 - 5,0 mmol/l ; randverhoogde waardes (5,0-5,5) wordt hier ook toe gerekend gezien deze verhoging geen therapeutische implicaties met zich meebrengt), milde hyperkaliemie (5,5-6,0 mmol/l), matige hyperkaliemie (6,0- 6,5 mmol/l), en ernstige hyperkaliemie (>6,5 mmol/l). De overgrote meerderheid zijn normale waardes (91,9% van de testen, 94,7% van de geteste patiënten). Bij 5,1% van de testen (en bij 4% van de patiënten) wordt een verhoogd kalium-gehalte gemeten (i.e. kalium-gehalte > 5,5 mmol/l). Een nadeel van deze studie is weliswaar dat bij deze verhoogde kalium-waardes geen onderscheid gemaakt kon worden tussen werkelijke hyperkaliëmie en pseudohyperkaliëmie, omwille van ontbrekende data omtrent hemolyse en klinische gegevens.

Categories	Number of people	Number of tests
<3.5	5155 (1,4%)	18609 (3,0%)
[3.50,5.50)	352043 (94,7%)	575264 (91,9%)
[5.50,6.00)	10312 (2,8%)	21592 (3,5%)
[6.00,6.5)	2478 (0,7%)	5844 (0,9%)
>= 6.50	1868 (0,5%)	4395 (0,7%)

Tabel 1. Inventaris kalium-resultaten

A2. Gegevens uit het literatuuronderzoek

In de literatuur werd eerst en vooral nagekeken wat de mogelijk verklaring is van deze stijging in aanvragen van kalium-testen. De hypothese wordt gesteld, dat dit fenomeen vermoedelijk mede wordt veroorzaakt door de toename in voorschrijfgedrag van ACE-inhibitoren, angiotensine receptor blokkers (ARB), en spironolactone, welke het risico op hyperkaliëmie verhogen en waarbij monitoring van nierfunctie en kalium-gehalte geadviseerd wordt.

De laatste 20 jaren neemt het gebruik van RAAS-inhibitoren, en met name ACE-inhibitoren, prominent toe (7-9). Gekende indicaties zijn de behandeling van systolisch hartfalen (10,11), preventie van cardiale remodeling na doorgemaakt myocardinfarct (12), nefroprotectie bij chronische nierinsufficiëntie (13) en diabetes (14), en behandeling van hypertensie bij risicopatiënten (15).

Sinds de publicatie van de RALES-studie in 1999, wordt in de behandelrichtlijnen van hartfalen een toevoeging van spironolactone aan de bestaande ACE-inhibitie therapie aangeraden (16). Hierdoor nam het gebruik van spironolactone in combinatie met ACE-inhibitoren prominent toe, waardoor de incidentie van hyperkaliëmie ook steeg (17). De publicatie van de HOPE studie in 2000 heeft een verdere toename in het gebruik van ACE-inhibitoren veroorzaakt (18). Deze kon aantonen dat bij inname van ACE-inhibitoren, de mortaliteit en morbiditeit siginificant afneemt bij patiënten met verhoogd risico op cardiovasculaire events (vnl. coronair lijden), maar zonder hartfalen of linker ventrikel dysfunctie (19).

Daarnaast werden in de jaren 2000 multipele studies gepubliceerd die het effect van duale therapie (ACE-inhibitoren in combinatie met sartanen) nagaan, waarbij extra alertheid geboden moet worden op hyperkaliëmie. De uitgevoerde studies, waaronder de CALM, COOPERATE, ONTARGET en VALIANT studie, toonden tegenstrijdige resultaten (20-23). Een meta-analyse van 2013 concludeerde dat duale blokkade geen positief effect heeft op totale en cardiovasculaire mortaliteit, enkel op het aantal ziekenhuisopnames (vermindering van 18%), en geeft in tegendeel een 55% hoger risico op hyperkaliëmie (24). Gezien deze nadelige risco-batenverhouding, wordt duale RAAS-inhibitie ontraden in alle richtlijnen. Toch werd gezien dat het voorschrijfgedrag van duale therapie toenam, waarvoor extra waakzaamheid geboden moet worden (25).

Dit alles veroorzaakte een toenemende aandacht voor het kalium-gehalte, en kan mogelijks een verklaring bieden voor de toename in het aantal kalium-testen.

Wat betreft het voorkomen van hyperkaliëmie, wordt In de literatuur de prevalentie van hyperkaliëmie (>5,5mmol/l) geschat op 1-10% van de gehospitaliseerde patiënten (4). Gegevens over de prevalentie van hyperkaliëmie in de algemene populatie zijn niet gekend, over de incidentie wel. Een grootschalige observationele studie van 2017 in Stockholm, waarbij 364.955 deelnemers geïncludeerd vanuit het volledige gezondheidssysteem (zowel eerstelijn als tweedelijn), stelde vast dat de incidentie van hyperkaliëmie 7% betrof, met een recurrentie bij 35,7% van de gevallen (26). Matige/ernstige hyperkaliëmie werd gezien bij 2,5% van de patiënten, met een recurrentie van 28% (26). Deze cijfers zijn goed vergelijkbaar met de Intego-gegevens.

Hoewel hyperkaliëmie over het algemeen dus vrij zelden voorkomt, kunnen de gevolgen alsnog op korte termijn levensbedreigend zijn (6). Daarbij zijn nagenoeg alle ernstige pathologieën laag prevalent in de huisartenpraktijk. Waakzaamheid voor hyperkaliëmie blijft dus van groot belang.

B. Onderzoeksvraag 2: Risicopopulatie

Gezien er een toename is in het aantal aangevraagde K^+-testen, rijst ook de vraag of dit bij de juiste patiënten gebeurt. Bij wie moeten we extra alert zijn op kalium-verhogingen? Wat is de risicopopulatie waar het K^+-gehalte best bij gemonitord wordt?

B1. Gegevens uit het literatuuronderzoek

De voornaamste oorzaak van een verhoogd K^+-gehalte ligt bij een gedaalde nierfunctie. De nieren spelen een dominante rol in de kalium-homeostase. Zij staan in voor de excretie van 90% van het totale K^+-gehalte, voornamelijk via het RAAS-systeem (3) (zie fig. 4).

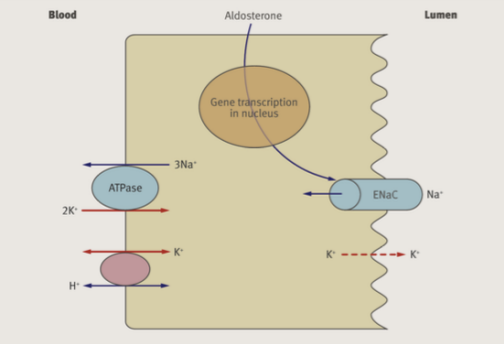


Fig. 4 Schematische voorstelling K+-excretie in de "renal cortical collecting duct"

Patiënten met co-morbiditeiten als chronische nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en hartfalen, zijn at risk voor een verhoogd K+-gehalte, gezien deze aandoeningen vaak gepaard gaan met een gedaalde nierfunctie en gezien bij deze patiënten vaak RAAS-inhibitoren opgestart worden (cfr. Infra) (3,5). Andere pathofysiologische mechanismen spelen ook een rol, die hieronder besproken worden.

De voornaamste oorzaken bij chronische nierinsufficiëntie zijn de verminderde nierfunctie (gedaalde eGFR) [noot 3], gepaard met een verhoogde K+- intake, een extracellulaire shift van kalium wegens metabole acidose gerelateerd aan het renaal falen, en concomitant gebruik van RAAS-inhibitoren (6). Bij diabetes ligt dit risico evenwel in een verminderde nierfunctie, alsook in het risico op metabole acidose voor de initiatie van de behandeling, en de daaraan gekoppelde extracellulaire shift van K^+(2).
In patiënten met hartfalen zijn er verschillende mechanismen die bijdragen tot een verhoogd risico op hyperkaliëmie. Eerst en vooral bestaat er een verminderde nierfunctie door co-morbiditeiten als hypertensie, diabetes, .. Concomitant gebruik van ACE-inhibitoren, sartanen, β-blokkers en spironolactone speelt ook een rol. Tot slot wordt een hoge adrenerge stimulus in hartfalen waargenomen, waardoor de impuls voor K+-excretie belemmerd wordt (27).

Medicatie die invloed heeft op de K+-homeostase is daarnaast een van de voornaamste risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie (3,4,5). Geneesmiddelen die het kalium-gehalte verhogen zijn voornamelijk deze die invloed hebben op het RAAS-systeem, waaronder ACE-inhibitoren, angiotensine-receptor blockers (ARB) en spironolactone (4). Door inhibitie van aldosterone-receptor stimulatie en door vermindering van de renale perfusie, wordt de excretie van kalium belemmerd (4). Onder de gehospitaliseerde patiënten, is 10-38% van de oorzaken van hyperkaliëmie te wijten aan RAAS-inhibitie gebruik (9). In de ambulante praktijk kan bij 10% van de patiënten hyperkaliëmie toegeschreven worden aan het gebruik van RAAS-inhibitoren (28). Exacte incidentie van hyperkaliëmie na opstart van RAAS-inhibitoren varieert in de algemene populatie, en is moeilijk correct in te schatten aangezien de omstandigheden in studies verschillen ten op zichte van de realiteit (28).
Ook NSAID's kunnen de nierfunctie verminderen en hebben invloed op het RAAS-systeem, waardoor gevoelige patiënten (bv. patiënten onder RAAS-inhibitie) hier een hyperkaliëmie op kunnen ontwikkelen (29). Daarnaast zijn er nog heel wat andere mechanismen waardoor medicijnen een verhoogd K^+-gehalte kunnen veroorzaken (4). Deze worden geïllustreerd in tabel 2b.
Patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct staan strikt genomen op RAAS-inhibitoren ter preventie van cardiale remodeling (12), waardoor ze mee tot de risicopopulatie gerekend kunnen worden. Patiënten met arteriële hypertensie, onder therapie met RAAS-inhibitoren, behoren ook tot de risicopopulatie.

Gezien ouderen > 70j gevoeliger zijn voor de gevolgen van hyperkaliëmie, en gezien hyperkaliëmie ook frequenter vastgesteld wordt op hogere leeftijd (omwille van hun verminderde nierfunctie, andere co-morbiditeiten en polyfarmacie) worden ook zij geïncludeerd in de risico-populatie (1).

Tot slot worden nog patiënten met ritme- of geleidingsstoornissen geïncludeerd, aangezien zij vatbaarder zijn voor de gevolgen van minimale veranderingen in K^+-concentratie en aangezien sommigen onder kalium-verhogende substanties (bv. digoxine) staan, waardoor er extra waakzaamheid geboden moet worden (30).

Risicopopulatie hyperkaliëmie

Chronische nierinsufficiëntie
Hartfalen
Diabetes
Kalium-verhogende medicatie (zie tabel 2b), waaronder RAAS-inhibitoren
Doorgemaakt AMI (onder behandeling van ACE-inhibitoren)
Arteriële hypertensie (onder behandeling van RAAS-inhibitoren)
Ritme- en geleidingsstoornissen
Ouderen > 70j

Tabel 2a. Risicopopulatie hyperkaliëmie

K^+- verhogende medicatie

Invloed op transmembranair K^+- transport - β-blokkers (weinig documentatie om de klinische impact van het risico te evalueren) - Digoxine (bij overdosering) - Hyperosmolaire substanties: glucose, mannitol - Suxamethonium - IV aminozuren
K+-bevattende substanties - K^+- supplementen - Zoutvervangers (zoutloos zout!) - Homeopathische middelen
Inhibitie RAAS-systeem a. via verminderde aldosterone-secretie - ACE inhibitoren - ARB / sartanen - NSAID - Heparine - Antimycotica: ketoconazole, fluconazole, itraconazole - Ciclosporine - Tacrolimus b. via inhibitie aldosterone receptor - spironolactone - drospirenone - eplerenone
Inhibitie renale epitheliale natrium-kanalen - kaliumsparende diuretica: amilorede, triamtereen - trimethoprim - pentamidine
Andere geneesmiddelen - erythropoëtine

Tabel 2b. Geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen uitlokken (4)

De grootschalige observationele studie van 2017 in Stockholm die al eerder vernoemd werd, bevestigt deze literatuurgegevens (26). De incidentie van hyperkaliëmie nam toe in geval van diabetes, oudere leeftijd, lagere eGFR, doorgemaakt myocard infarct, hartfalen of gebruik van RAAS-inhibitoren (26). (zie fig. 5)

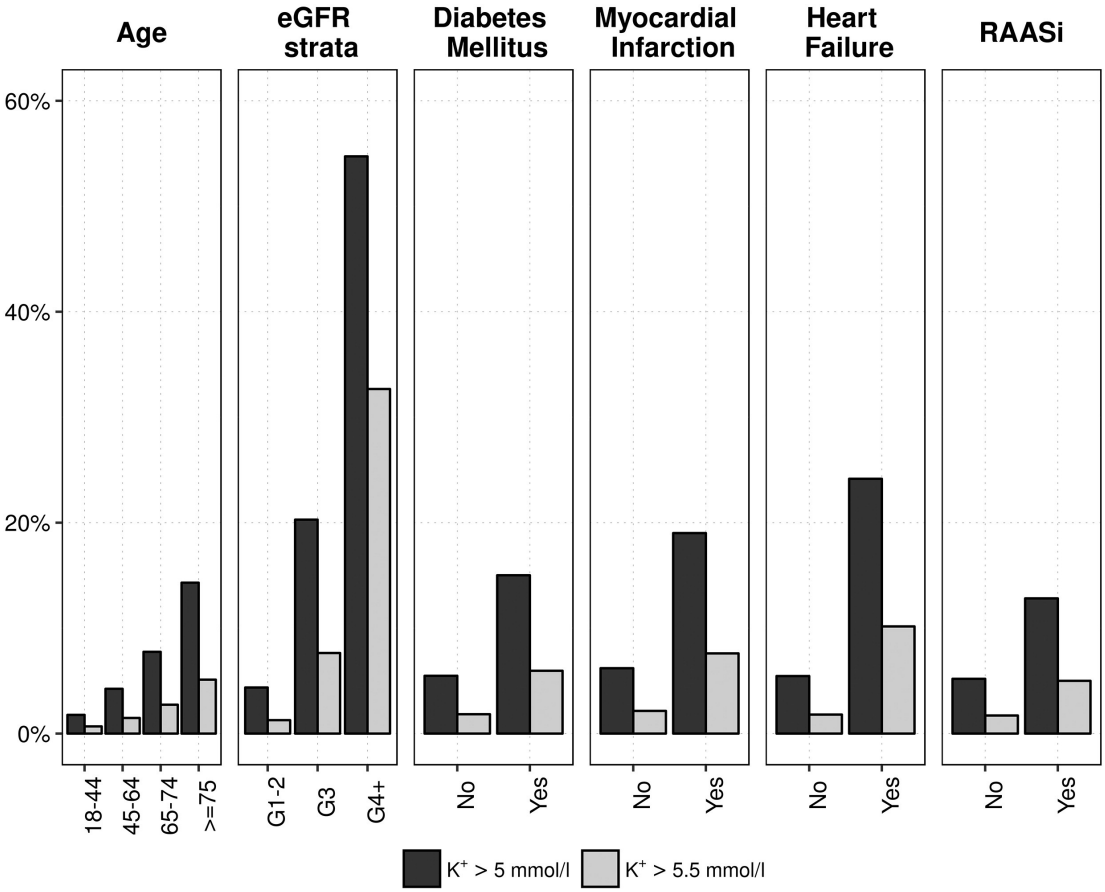


Fig. 5 Proportie incidentie van hyperkaliëmie over 3 jaren, voor de geselecteerde comorbiditeiten en gebruik van RAAS-inhibitoren, in een observationele studie in Stockholm in 2017. (26)

B2. Intego-resultaten

De Intego-resultaten tonen aan dat het profiel van de patiënten waarbij K+-test werd afgenomen, en bij welk type patiënten deze waarden verhoogd waren, gelijkaardig is aan de gegevens uit het literatuuronderzoek.

Tabel 3 geeft het profiel van de patiënt weer, waarbij verhoogde kalium-waardes (>5,5 mmol/L) werden gemeten, wat betreft geslacht en leeftijd. De proportie hyperkaliëmie ligt ietwat hoger bij vrouwen dan bij mannen (54% vrouwen tov 46% mannen). De leeftijden schommelen erg, waarbij bij de mannen de gemiddelde leeftijd rond de 61 jaar ligt, bij vrouwen ligt dit rond de 64 jaar (hierbij mogen de grote standaarddeviaties niet over het hoofd gezien worden).

Categories	Number of people	Mean (age in y)	Sd
All	16786	63.30752	19.97386
Males	7731 (46%)	61.93946	19.13626
Females	9055 (54%)	64.47554	20.59137

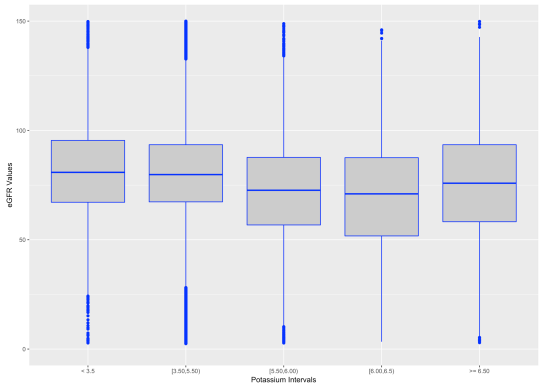
Tabel 3 Patiënt-profiel bij K+>5,5 (leeftijd en geslacht)

Tabel 4 geeft op een gelijkaardige manier het profiel van de patiënt weer waarbij hyperkaliëmie werd vastgesteld, maar dan op vlak van comorbiditeiten. Hierin nemen cardiovasculaire co-morbiditeiten als arteriële hypertensie (K86), hypercholesterolemie (T93) en diabetes (T90) het voortouw. Zo heeft 26,4% van de patiënten met een verhoogd kalium-gehalte (>5,50 mmol/l) arteriële hypertensie, 16,8% heeft hypercholesterolemie en 15,7% heeft diabetes. De andere risico-groepen, zijn minder prominent vertegenwoordigd in de Intego-zoekresultaten (hartfalen , AMI). Het aandeel van het gebruik van RAAS-inhibitoren als oorzaak van hyperkaliëmie, ontbreekt in deze tabel.

Comorbidities	All	Females	Males
AHT (K86)	4440 (26,4%)	2575	1865
Hypercholesterolemie (T93)	2825 (16,8%)	1539	1286
Diabetes (T90)	2645 (15,7%)	1383	1262
Angina pectoris (K74)	1169 (7,0%)	585	584
DVT (K94)	1062 (6,3%)	743	319
COPD (R95)	1013 (6,0%)	399	614
PAD (K92)	999 (5,9%)	434	565
Hartfalen (K77)	973 (5,8%)	523	450
AMI (K75)	875 (5,2%)	297	578

Tabel 4 Patiënt profiel bij K+>5,5 (comorbiditeiten, met tussen haakjes het percentage in de hyperkaliëmie groep)

Als er bij de patiënten met hyperkaliëmie gekeken wordt naar de eGFR-waardes binnen de verschillende categorieën, wordt vastgesteld dat patiënten met hogere K+-waardes, lagere eGFR waardes lijken te hebben, doch in minimale mate. (Zie boxplot 2 en tabel 5)



Boxplot 2 eGFR-waardes binnen de verschillende categoriëen hyperkaliëmie

Categories	Number of people	Median eGFR	Sd eGFR
<3.5	5155 (1,4%)	81.69431	39.94960
[3.50,5.50)	352043 (94,7%)	76.16408	33.65761
[5.50,6.00)	10312 (2,8%)	72.83450	26.69083
[6.00,6.5)	2478 (0,7%)	71.62196	36.87749
>= 6.50	1868 (0,5%)	76.22026	39.94960

Tabel 5 cijferwaarden geïllustreerd door boxplot

Zowel nationale als internationale richtlijnen raden aan om bij de risicopopulaties extra alert te blijven en in specifieke situaties (bv. na opstart van ACE-inhibitoren) te monitoren naar hyperkaliëmie. Wat betreft nationale richtlijnen werden de Domus Medica richtlijnen en NHG standaarden als referentie genomen (31-35), wat betreft internationale richtlijnen werden de NICE guidelines en de ESC/AHA guidelines als referentie genomen (10-15).

Exacte timing voor algemene monitoring verschillen van richtlijn tot richtlijn, maar elk roept op tot verhoogde waakzaamheid op het kalium-gehalte in deze populaties. Zo wordt bij diabetes-patiënten jaarlijks een kalium-bepaling aangeraden (32), bij patiënten met hartfalen bij de diagnose (10,11), en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie voornamelijk bij opstart van ACE-inhibitie (13). Wat betreft de richtlijnen rond kalium-monitoring na opstart van RAAS-inhibitoren, wordt hieronder verder op ingegaan. Bij een nieuwe diagnose van VKF wordt het bepalen van het kalium-gehalte aangeraden als onderdeel van de work-up en als follow-up bij patiënten onder anti-arritmogene therapie (30,34). Bij nieuwe patiënten met hypertensie wordt het kalium-gehalte bepaald voor opstart van medicatie, gezien dit de keuze van het anti-hypertensivum kan beïnvloeden (35). Over het algemeen kunnen we aannemen dat een jaarlijkse kalium-bepaling in deze risico-populaties niet overbodig is.

Als er gekeken wordt in de Intego-databank of er bij de risicopopulatie kalium-bepalingen gebeurd zijn, stellen we vast dat dit in toenemende mate het geval is, maar alsnog te weinig om aan de richtlijn-criteria te beantwoorden. Zo zien we dat 80% van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie (eGFR<45) in 2015 een kalium-test gekregen heeft (fig. 5), 60% van de patiënten met hartfalen (fig. 6), en 50% van de patiënten met diabetes (fig. 7). Hier is dus zeker nog ruimte voor verbetering.

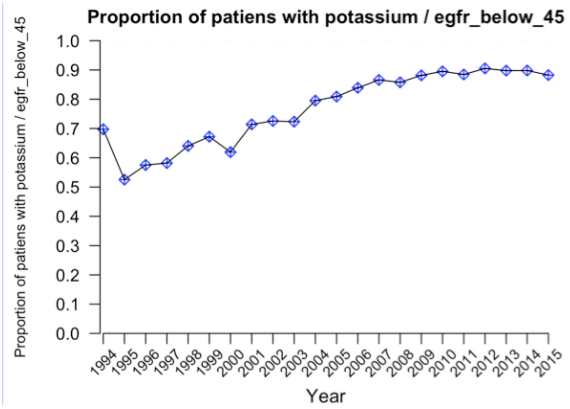


Fig 5. Proportie K^+-testen bij pt met CNI (eGFR < 45 ml/min)

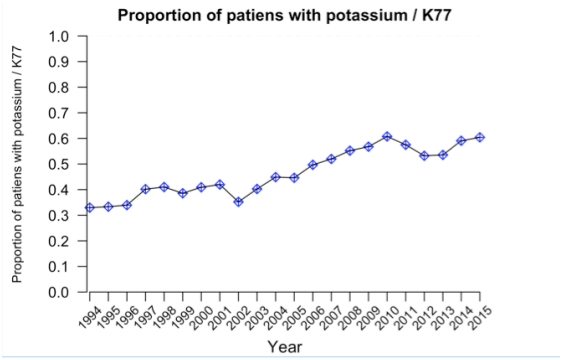


Fig. 6 Proportie K^+-testen bij pt met HF

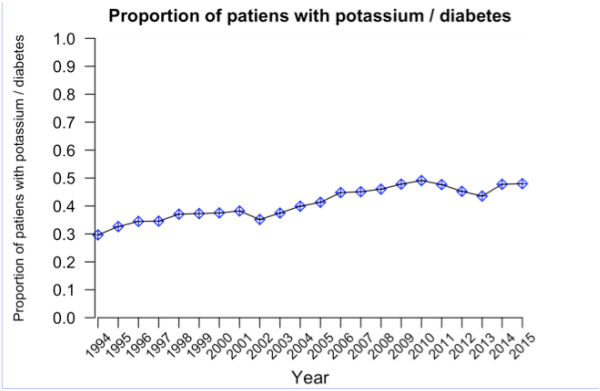


Fig. 7 Proportie K^+-testen bij pt met diabetes

Wat betreft controle van nierfunctie en kalium na opstart van RAAS-inhibitoren zijn er ook uiteenlopende opinies. De NICE en de ESC richtlijnen raden aan om een baseline bepaling te doen voor opstart, 1-2 weken na opstart te controleren, en na iedere dosisverandering (10,11,13). Hier leunt de meerderheid bij aan, al kunnen er nog minieme verschillen zijn (28). Bij chronisch stabiel gebruik loopt de frequentie van kalium follow-up van 3 maandelijks, tot 4 maandelijks, tot jaarlijks (10-12). Een minimum van een jaarlijkse kalium-bepaling is dus te verantwoorden.
Deze inconsistentie in aanbevelingen voor kalium-monitoring kan een mogelijke reden zijn waarom artsen het veelal achterwege laten (28).

Bewijzen voor incoherente monitoring worden voldoende gevonden in de literatuur, alsook in onze Intego-resultaten.
Een grote cohort-studie in the UK toont aan dat slechts 10% van de patiënten waarbij ACE-inhibitoren werden opgestart de aanbevolen monitoring ontving (36). Onnauwkeurige follow-up werd niet enkel in the UK gezien, maar ook in USA (37), Canada(38) en Nederland (39).
Uit onze Intego-zoekresultaten kunnen we vaststellen dat de jaarlijkse monitoring van K+ bij patiënten onder ACE-inhibitoren, ARB of spironolactone, in stijgende mate toeneemt en in 2015 rond de 59 % ligt (zie tabel 6). Deze zijn weliswaar summierder dan de gegevens uit de voorgaande internationale studies, en focussen zich enkel op het feit dat er bij patiënten onder ACE-inhibitie, ARB of spironolactone in dat jaar 1 kalium-test gebeurd is. Andere berekingen waren te complex, en vielen buiten het bestek van deze thesis.

Year	Total_All Drugs	Not_Tested	Tested	Proportion Tested
1994	2231	1530	701	0.314
1995	2488	1648	840	0.338
1996	2923	1818	1105	0.378
1997	3311	2115	1196	0.361
1998	3829	2241	1588	0.415
1999	4509	2712	1797	0.399
2000	5326	3175	2151	0.404
2001	6717	3928	2789	0.415
2002	7613	4566	3047	0.4
2003	8652	4942	3710	0.429
2004	9572	5249	4323	0.452
2005	9983	5220	4763	0.477
2006	10877	5494	5383	0.495
2007	11473	5520	5953	0.519
2008	12059	5633	6426	0.533
2009	12654	5436	7218	0.57
2010	13290	5553	7737	0.582
2011	14313	5962	8351	0.583
2012	11815	4947	6868	0.581
2013	12385	5333	7052	0.569
2014	12385	5083	7302	0.59
2015	12411	5099	7312	0.589

Tabel 6 proportie K+-geteste patiënten onder ACE-inhibitoren, ARB of spironolactone ("total all drugs")

Een toegenomen aandacht voor het correct monitoren na opstart van RAAS-inhibitoren dringt zich op, gezien er bewijs is dat er 50% minder hyperkaliëmie optreedt bij diabetespatiënten die gemonitord werden (40). Dit percentage kan weliswaar niet geëxtrapoleerd worden naar de algemene populatie.

Onderzoeksvraag 3: Problemen bij kalium-testing in de huisartsenpraktijk: pseudohyperkaliëmie

Hoewel de voorgaande statements laten blijken dat het testen van kalium cruciaal is in de opvolging van risicopatiënten, blijkt dit in de praktijk toch wat pitfalls met zich mee te brengen. Het alombekende probleem van pseudohyperkaliëmie blijft een zeer praktisch en alledaags probleem in de huisartsenpraktijk (41). Het risico bij pseudohyperkaliëmie is dat het kalium-gehalte verkeerdelijk geïnterpreteerd wordt als hyperkaliëmie of pseudonormokaliëmie, wat kan leiden tot een ongepast therapeutisch beleid of onnodige verwijzing naar spoedgevallen (41,42).

Pseudohyperkaliëmie wordt beschreven als de meest frequente pre-analytische error (43). Exacte cijfers over prevalentie werden niet gevonden in de literatuur, vermoedelijk door de moeilijkheidsgraad om pseudohyperkaliëmie te onderscheiden van echte hyperkaliëmie. Ook in de Intego-resultaten kon er geen onderscheid gemaakt worden tussen valsverhoogde kalium-waardes en werkelijk verhoogde kalium-waardes, omwille van ontbrekende data omtrent hemolyse en klinische gegevens. Cijfers over de meest voorkomende oorzaak van pseudohyperkaliëmie, hemolyse (cfr. infra), zijn wel bekend. 3% van alle routine bloednames zouden gehemolyseerd zijn en zijn verantwoordelijk voor 39-69% van alle verworpen stalen (44).

Pseudohyperkaliëmie werd het eerst beschreven door Hartmann en Mellinkoff in 1955 (45). Het definieert zich als een vals verhoogde kalium-waarde (>0,4mmol/L), die in vitro, doch niet in vivo bestaat (46). Het ontstaat door lek van kalium van intracellulair naar extracellulair tijdens staalcollectie of nadien (tijdens staalbewaring of –transport), maar wordt ook gezien bij hematologische ziektebeelden (41). (cfr. tabel 7)

Kalium-lekkage door hemolyse, tijdens of na venapunctie, wordt beschouwd als de meest voorkomende oorzaak van pseudohyperkaliëmie (41). Dit wordt veelal veroorzaakt door traumatische staalcollectie, nefaste staalbewaring, of traumatisch transport (41).

Tijdens staalcollectie speelt verlengde tourniquet tijd (> 1 min) , voorarmspieractiviteit (“vuistknijpen of pompen”), contaminatie van het staal met K-EDTA- tube, of een te kleine naalddikte (23G) een rol (41,47). Onvolledige vulling van de tube kan ook een oorzaak zijn van valsverhoogde kalium-waardes (59). Na staalcollectie, veroorzaakt rigoureus schudden van de tubes of traumatisch transport daarnaast ook cellysis (41). Staalbewaring in koude temperatuur (ijskast-temperatuur +/- 4°C) zorgt voor vals verhoogde kalium-waardes, in die mate dat het de Na/K ATPase pomp stillegt waardoor de K-shift naar intracellulair geïnhibeerd wordt (48). Aanbevolen temperatuur voor staalbewaring is 15-25°C (41).

Te lange staalbewaring veroorzaakt ook vals verhoogde kaliumwaardes (41). Als de gevormde bloedklonter te lang bij het serum blijft, treedt er lekkage van intracellulair kalium vanuit de bloedcellen naar het serum op. Het bloedstaal blijft stabiel tot 3h na staalcollectie, maar aanbevolen wordt om het binnen de 2h te scheiden (41). Gezien het in huisartsenpraktijken geen uitzondering is dat een staal meerdere uren in de praktijk blijft liggen vooraleer het gecollecteerd wordt door het labo, vormt het een probleem voor betrouwbare kalium-monitoring. Centrifugeren kan hiervoor een oplossing bieden, maar blijkt praktisch moeilijk haalbaar in de huisartsenpraktijk (cfr. Infra). Daarbij

moet het centrifugeren correct gebeuren, en is re-centrifugatie ook een oorzaak van pseudohyperkaliëmie (41).

Tot slot zijn er nog enkele ziektebeelden die vals verhoogde kalium-waardes kunnen veroorzaken, waaronder myeloproliferatieve ziekten (trombocytose, acute myeloïde leukemie, chronische myeloïde leukemie, acute lymfatische leukemie, chronische lymfatische leukemie, polycythemie vera) en familiale pseudohyperkaliëmie (gekenmerkt door autosomaal dominant overgeërfde kalium-lek uit de erytrocyten) (48).
Bij het stollingsproces treedt er normaliter een beperkte hoeveelheid K+-lekkage op vanuit de leukocyten en de bloedplaatjes (0,1 – 0,5 mEq/l), maar bij forse waardes van leukocytose of trombocytose, kan dit oplopen tot 9 mEq/l, waardoor het risico op pseudohyperkaliëmie significant verhoogd is (49). Dit is met name van belang bij myeloproliferatieve ziekten. Bij trombocytose, zou de oorzaak hiervan te maken hebben met de toename van het aantal bloedplaatjes, en mogelijks ook door een toegenomen kaliumconcentratie in de trombocyten en een toegenomen osmotische of mechanische fragiliteit van deze bloedcellen (48). Bij neoplasmata van de leukocyten, is er ook een verhoogde fragiliteit van de celmembraan, waardoor sneller lekkage optreedt (50). De drempel waarbij we bedacht moeten zijn op pseudohyperkaliëmie, ligt op 500 x 10^9 bloedplaatjes/l, en op 50 x 10^9 leukocyten/l (51).

Er is weinig data over de relatieve frequenties van de verschillende etiologieën die bijdragen tot pseudohyperkaliëmie (52). Smellie et al. beweren dat de voornaamste oorzaak in de huisartsenpraktijk voornamelijk geassocieerd wordt met vertraging van transport naar het labo en temperatuursomstandigheden (1). Klinisch laboranten beweren dan weer dat de bijdrage van mechanisch trauma tijdens venapunctie zeker niet onderschat mag worden als oorzaak (53).

Tijdens staalcollectie	**Na staalcollectie/transport**	**Medische condities**
Tourniquet tijd > 1 min.	Rigoureus schudden	Myeloproliferatieve ziekten: trombocytose, leukemie Trombocytose > 500 x 10^9 Leukocytose > 50 x 10^9
Vuistknijpen/pompen	Koude temperatuur	Familiale pseudohyperkaliemie
Contaminatie met K-EDTA tube	Pick-up door labo >2-3h	
Traumatische venapunctie	Verkeerde centrifugatie/ Re-centrifugatie	
Naald keuze (23G)	Traumatisch transport	
Onvolledige vulling tube		

Tabel 7. Oorzaken van pseudohyperkaliëmie

Onderzoeksvraag 4: Mogelijke oplossingen

Gezien de relevantie van het probleem, zijn reeds meerdere pogingen ondernomen om naar een oplossing te zoeken voor het probleem van pseudohyperkaliëmie.

Het start bij bewustmaking van artsen en praktijkassistenten omtrent staalafname, zodat traumatische procedures tijdens staalcollectie (en dus hemolyse) vermeden worden. Hieronder wordt verstaan: tourniquet tijd zo kort mogelijk houden (direct lossen, max 1 min), vuistknijpen vermijden, de juiste volgorde van de tubes respecteren, erover waken dat de tube voldoende gevuld is, voldoende grote naald kiezen (>23G) en de stalen niet schudden maar zwenken (54,55). Daarna moet het staal op kamertemperatuur bewaard worden en vroegtijdig (binnen de 3h) geanalyseerd worden (41).

Corrigerende formules om de laboratorium-resultaten aan te passen naar gelang de graad van hemolyse, blijken onbetrouwbaar te zijn en zelfs misleidend, gezien cellysis en lekkage van bloedcomponenten naar serum of plasma per definitie niet homogeen gebeurt (56).

In een poging om de tijd tot transport naar het laboratorium te overbruggen, werd **centrifugatie** in de praktijk voorgesteld. De bedoeling was om de wachttijd tot scheiding tussen bloedklonter en serum in te korten, waardoor het risico op lek van kalium naar het serum verkleint. Enkele goede resultaten werden gezien in het voorkomen van pseudohyperkaliëmie (57,58), maar toch bleek dit praktisch moeilijk haalbaar in de meeste praktijken en het optreden van fouten in deze procedure kon niet vermeden worden (59,1). Daarbij kon een pilootstudie uitgevoerd door R. Bruyninckx, waarbij 50 duale stalen werden afgenomen (één staal werd gecentrifugeerd, het andere niet), alsnog geen meerwaarde van centrifugatie aantonen (59).

In een andere poging tot oplossing hiervoor, werd onderzocht of een nieuwe serumtube (**BD Vacutainer Rapid Serum Tubes**), die een versnelde bloedklontervorming van 5 min. vrijwaart (ipv 15-30 min), een meerwaarde zou kunnen bieden (59). De rationale hierachter was dat er een meer compacte bloedklonter gevormd zou worden, met minder hemolyse tot gevolg. Ook dit bleek geen voordeel te bieden in het voorkomen van pseudohyperkaliëmie of verhoogde LDH waardes (59).

De nieuwe evolutie van **Point-of-Care-testing** (POCT) in de huisartsenpraktijk, wordt naar voren geschoven als een mogelijke oplossing voor het probleem (41,42).

POCT wordt gedefinieerd als een klinische laboratorium-bepaling, die uitgevoerd wordt in de nabijheid van de patiënt, waarbij de analyse buiten het centraal laboratorium gebeurt door niet-laboranten (dokters, hulpverleners, patiënten), met een korte turnover-tijd, die aanleiding kan geven tot onmiddellijke therapeutische stappen (60). Het wordt uitgevoerd aan de hand van een POC toestel, dat een enkelvoudige analyse uitvoert (geen seriële), met behulp van gebruiksklare reagenten (bv. casetten,..), waarbij geen staalvoorbereiding nodig is (meestal op volbloed of capillair bloed) of geen andere preanalytische stappen nodig zijn (bv. pipetteren) (60).

Gezien het point-of-care toestel in de praktijk staat en direct een analyse kan leveren, wordt de nood tot transport naar het laboratorium verhinderd. Hierdoor wordt een van de voornaamste oorzaken van pseudohyperkaliëmie in de huisartsenpraktijk, namelijk vertraagd of traumatisch transport naar het labo (1), overbrugd. Het probleem van hemolyse tijdens venapunctie wordt hier

niet mee uit de weg gegaan, waar blijvende alertheid voor geboden moet worden.
Er wordt geopperd voor een meting op volbloed in plaats van capillair bloed. Verhoogde kalium-waardes worden gemeten op capillair bloed, vermoedelijk door verhoogde mechanische stress bij staalafname waardoor er meer kalium-lekkage optreedt (61). Gezien de hemolytische index niet bepaald wordt op point-of-care toestellen, heeft men geen weet van opgetreden hemolyse, en moet men voorzichtig zijn bij de interpretatie van capillaire stalen (61). (noot 4)
Een andere meerwaarde van POCT is dat de arts het resultaat direct kan meenemen in zijn klinisch redeneren, en tijdens de consultatie het beleid mee kan laten bepalen.

De ontwikkeling van point-of-care (POC) testen in de huisartsenpraktijk is in volle opmars, en er is toegenomen aandacht voor de toepassing ervan in de dagelijkse praktijkvoering (62-64). De voor- en nadelen worden opgelijst in tabel 8 (65,66,60).

VOORDELEN POCT	**NADELEN POCT**
Snel resultaat	Twijfel over accuraatheid/betrouwbaarheid
Meer diagnostische zekerheid	Bezorgdheid omtrent correcte kwaliteitscontrole toestel (door niet-laboranten)
Aanpassing beleid tijdens de consultatie	Onzekerheid over kosten-effectiviteit
Minder preanalytische fouten	
Waardering patiënt +	

Tabel 8. Voor- en nadelen van POCT (65,66,60).

Op dit moment zijn de meest gebruikte testen: leukocyten, nitriet en hcg op urine of bloedglucose (62,63). In een bevraging van 2770 huisartsen over 5 landen (Australië, België, Nederland, UK, USA), bleek dat er groeiende interesse is voornamelijk voor POC testen die helpen bij de diagnose van acute pathologie, waaronder infecties (crp, chlamydia), acute cardiale pathologie (troponines) en longembolie/DVT (D-dimeren), en enkele die helpen bij de follow-up van chronische pathologie, waaronder diabetes (HbA1c) en anemie (Hb) (62). Meer dan 50% van de artsen wensten deze testen in hun klinische praktijk. Wat betreft point-of-care-testing van kalium, toonde 49% van de artsen een interesse hiervoor (62).

Hoewel toch een interesse blijkt te zijn voor POC kalium in de huisartsenpraktijk, zijn er in de literatuur weinig toepassingen te vinden van POC kalium in huisartsensetting. Het werd wel veelvuldig geëvalueerd en vergeleken in spoedafdelingen/intensieve zorgen units, maar hier ging het dan voornamelijk over bloedgas-toestellen en niet zozeer over hand-held devices (67-71). De meeste studies bevelen het gebruik van POC aan om klinische beslissingen te baseren op de resultaten (69-70). Enkel Gavala et al. ontraden het omwille van beperkte accuuraatheid (67), maar hier werd de pre-analytische fase niet in rekening gebracht, die mogelijks een beïnvloedende factor kan bieden (68).

Beschikbare toestellen op de markt om een POC kalium test te verrichten vertalen zich voornamelijk in bloedgastoestellen, die veelal wat groter zijn ("bench-top") en eerder een toepassing kennen in urgentiediensten of intensieve care units (60). Een oplijsting wordt gemaakt in bijlage 3. Toch zijn er ook enkele kleine toestellen ("handheld devices"), die mogelijks van nut kunnen zijn in de huisartsenpraktijk en die hieronder verder besproken worden (zie tabel 9).

Toestel	**Bedrijf**	**Laboratoriumwaardes**	**Tijd voor analyse**	**Bloedstaal (volume)**	**Gewicht toestel**	**Type toestel**
Epoc blood analysis system®	Siemens (voorheen Alere)	pH, pCO2, pO2, Na+, K+. Ca++, Cl-, glu, lac, crea, hct,	0,5 min.	92 µL	0,7 kg	handheld
i-STAT®	Abbot	pH, pCO2, pO2, Na+, K+. Ca++, Cl-, glu, lac, crea, hct, Hb, BUN(Urea Nitrogen)/Urea	2 min.	65 µL	0,7 kg	handheld
CUBE / CUBE-S / Smart 700/340 of 700/546	Eurolyser Diagnostics	ASO (antistreptolysin O), CRP, hsCRP, Cystatin C, HbA1c, PT(INR), D-dimer, Ferritin, K+, Lipoprotein a, Troponin	4 min.	5µL	2,4 kg 3,4 kg	compact (16 x 13 x 14.5 cm (26 x 14.5 x 14 cm)

Tabel 9. Beschikbare POC toestellen voor kalium (selectie van "handheld"/compacte toestellen) (60,72)

Beschikbare gevalideerde hand-held/compacte toestellen op de markt voor POC kalium zijn: Epoc van Siemens (voorheen Alere), i-STAT van Abbot en de CUBE of CUBE-S van Eurolyser. De i-STAT is het oudste toestel op de markt, en werd reeds in verscheidene settings getest en gunstig bevonden (73-76). Het Epoc toestel werd ook positief beoordeeld in de setting van intensieve zorgen: resultaten correleerden goed met die van de referentie-meetmethodes (77). Een vergelijkende studie tussen het Epoc toestel en de i-STAT kon aantonen dat er een goede correlatie tussen de twee toestellen was, en daarbij ook dat de resultaten correleerden met het centraal bloedgastoestel van het laboratorium, behoudens het pO2 gehalte dat lager geschat werd op de POC toestellen (78). Een nadeel van het Epoc toestel was een hoger percentage van falen van de testkaarten (13% t.o.v 4,7% bij de i-STAT) (78). De POC toestellen van Eurolyser werden reeds accuraat bevonden voor CRP-bepalingen (79,80), voor kalium werd tot op heden nog geen vergelijkende studie gepubliceerd.

Meer studies over de implementering van POC kalium in de huisartsenpraktijk zijn gewenst om een beter oordeel te vormen over de meerwaarde, de gebruiksvriendelijkheid, de impact op het beleid en de kosten-effectiviteit binnen de huisartspraktijk.

Het probleem van pseudohyperkaliëmie blijft brandend actueel, en gezien er voorlopig nog geen pasklare oplossing is, moeten de artsen zich behelpen met de middelen die er momenteel voor handen zijn. In een poging om een verkeerde interpretatie van hyperkaliëmie zoveel mogelijk te vermijden, wordt een **praktisch algoritme** voor de praktijk naar voren geschoven. (zie fig. 8)

Bij een verhoogd kalium-gehalte > 5,5 mmol/l moet eerst en vooral nagegaan worden of het gaat om een pseudohyperkaliëmie of een reëele hyperkaliëmie. De belangrijkste indicatoren om een echte hyperkaliëmie te onderscheiden van een pseudohyperkaliëmie, zijn de klinische context en nierfunctie (1). Hyperkaliëmie is extreem zeldzaam bij patiënten met een normale nierfunctie (42,81). Hier moet men dus beducht zijn op pseudohyperkaliëmie, en mogelijke oorzaken achterhalen (i.d. hemolytisch staal, traumatische collectie/transport, onvolledige vulling tube, bewaring in de koude temperatuur, vertraagde pick-up door het labo, leukocytose/trombocytose) (1). In dit geval (i.e. als het niet gaat om een risicopatiënt), en indien er risico-omstandigheden zijn voor pseudohyperkaliëmie, mag het kalium-gehalte als een valsverhoogde waarde beschouwd worden en is geen behandeling vereist. Een controle-staal is wel te verantwoorden.
Indien er geen risico-omstandigheden zijn, wordt aangeraden om een nieuw staal af te nemen, rekening houdend met de correcte procedure (zie bijlage 2), op korte termijn, maar niet urgent (binnen enkele weken). Een controle staalafname met behulp van POCT kan onnodige verwijzingen naar de tweede lijn voorkomen (1).
Indien het wel gaat om een risicopatiënt, moet men alert zijn voor reëele hyperkaliëmie. Argumenten voor pseudohyperkaliëmie moeten uitgesloten worden alvorens verdere therapeutische stappen ondernomen worden (1). Indien er toch een mogelijkheid bestaat dat het om pseudohyperkaliëmie gaat, wordt best urgent een nieuw staal afgenomen ter bevestiging. Ook hier kan POCT van nut zijn, om snel een betrouwbaar resultaat te verkrijgen (1). Indien pseudohyperkaliëmie uitgesloten is, wordt best een EKG afgenomen ter inschatting van de klinische urgentie (1, 4, 41). Bij een kalium gehalte > 6,5 of een kalium > 6 gepaard met EKG afwijkingen, moet urgent verwezen worden naar de tweede lijn (4). Indien het gaat om een milde (5,5 – 6,0) of matige (6,0-6,5) hyperkaliëmie, zonder EKG-afwijkingen of klinische symptomen, dient behandeld te worden volgens protocol (i.e. kalium-arm dieet, aanpassing dosis kalium-verhogende medicatie, associëren diuretica, ..) (4) (zie bijlage 1).

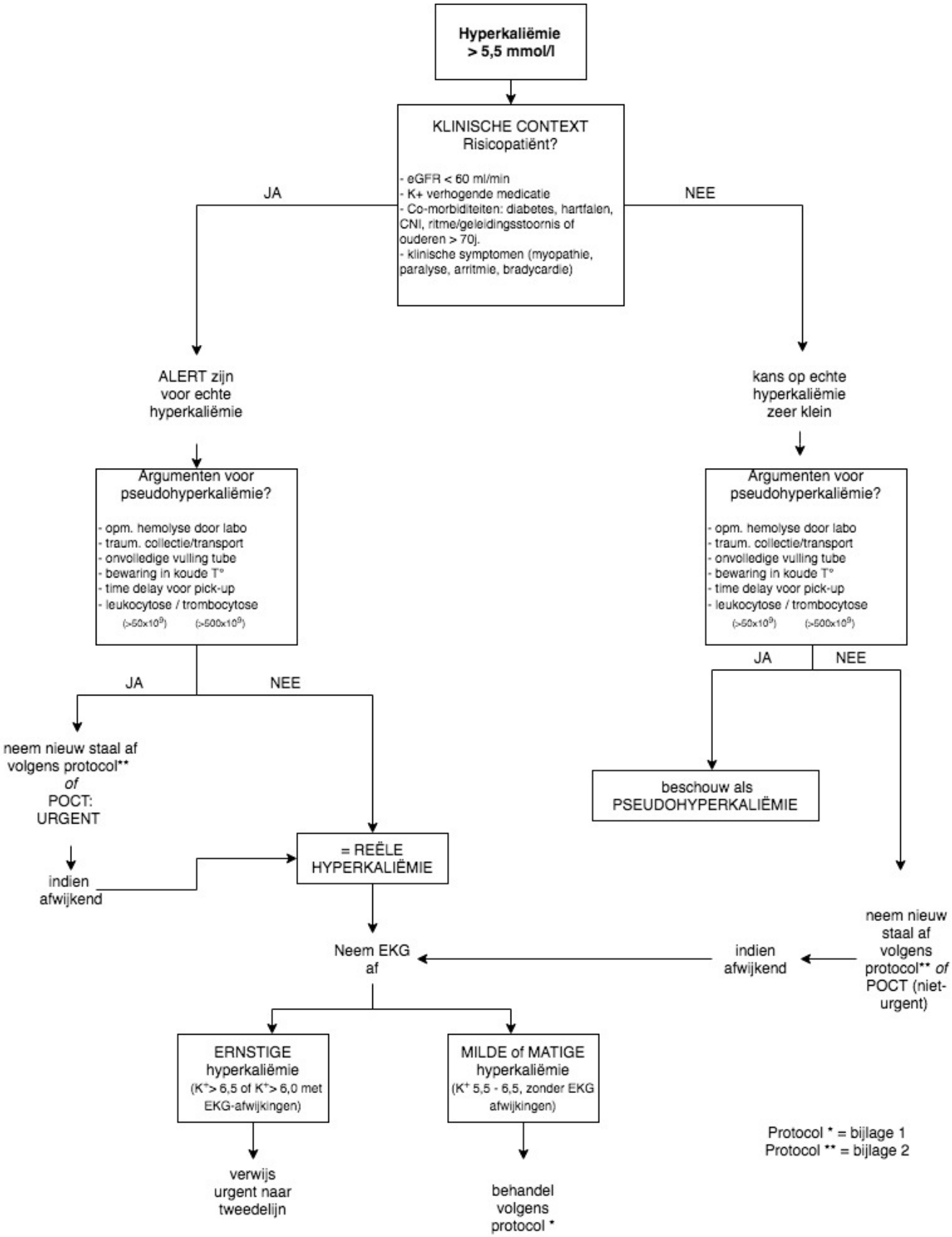


Fig. 8 Algoritme voor investigatie hyperkaliëmie (1, 41)

Conclusie

K+-bepalingen komen meer op de voorgrond te staan in de klinische praktijk. Ze worden meer en meer aangevraagd, en de relevantie is meer dan ooit actueel gezien de huidige toename in gebruik van RAAS-inhibitoren. Hoewel er een toename is in het aantal kalium-testen, gebeurt dit niet altijd bij de juiste patiënten. Er is ruimte voor verbetering wat betreft K+-monitoring binnen de risicopopulaties, zoals patiënten met co-morbiditeiten als diabetes, chronische nierinsufficiëntie, hartfalen, doorgemaakt myocardinfarct, ritme-/geleidingsstoornissen, en patiënten onder RAAS-inhibitoren. Richtlijnen geven aan dat bij deze risico-populaties een verhoogde alertheid geboden moet worden en raden sterk aan te monitoren naar hyperkaliëmie.
Gezien het onmiskenbare probleem van pseudohyperkaliëmie, blijven kalium-bepalingen een hele uitdaging in de huisartsenpraktijk. Dit probleem kan alsnog omzeild worden, mits hier voldoende aandacht en alertheid voor geboden wordt door de artsen. Eerst en vooral moet de staalcollectie, staalbewaring en -transport nauwgezet gebeuren om hemolyse zoveel mogelijk te vermijden. De evolutie van point-of-care-testing in de huisartsenpraktijk kan een mooie oplossing bieden voor dit praktische probleem, doordat een belangrijk drijvend mechanisme achter pseudohyperkaliëmie (i.e. staalbewaring en vertraagd of traumatisch transport naar het labo) omzeild wordt, mits alertheid geboden blijft worden voor atraumatische venapunctie.

Dankwoord

Zonder de hulp en steun van onderstaande personen zou het schrijven van deze masterproef niet mogelijk geweest zijn, waar ik hen graag uitdrukkelijk voor zou willen bedanken.

Mijn diepste dankbetuigingen gaan naar mijn promotor Bert Vaes, voor de noemenswaardige ondersteuning, de constructieve feedback, en het blijvend enthousiasme dat me de moed erin deed houden. Ook aan mijn co-promotor, prof. Frank Buntinx, een welgemeend dankuwel voor de zeer zinvolle input.

Daarnaast wil ik ook graag onze biostatisticus Pavlos Mamouris bedanken voor het uitvoeren van alle statistische analyses en voor zijn geduld te bewaren bij alle last-minute vragen en aanpassingen.

Tot slot wil ik zeker en vast nog Eva Smeets bedanken, mijn lieftallige collega en goede vriendin, om samen met mij de uitdaging aan te gaan om het praktijkproject Point-of-care testing Kalium op poten te zetten. Bedankt voor de ondersteuning, de aangename samenwerking, en de positieve motivatie die ik van jou gekregen heb!

Noten

Noot 1 Het EKG alleen is geen sensitieve methode voor het detecteren van hyperkaliëmie (3,81). In een studie van Acker hadden bijna de helft van de patiënten met een kalium-gehalte > 6,5 geen EKG-afwijkingen (82). Daarbij vertonen sommige patiënten graduele veranderingen in het EKG, terwijl anderen rechtstreeks overgaan van benigne veranderingen naar fatale ventriculaire arrytmieën. Het EKG kan wel een extra aantoonbare kracht zijn voor de ernst van de afwijkingen. De specificiteit van het EKG is beter voor hyperkaliëmie, maar empirische behandeling van hyperkaliëmie enkel gebaseerd op het EKG leidt tot misbehandeling van ten minstens 15% van de patiënten (81).

Noot 2 Leeftijdstandaardisatie is cruciaal voor het berekenen van prevalentie in open registers (gelijk de Intego-databank). De belangrijkste reden hiervoor is dat open registers vaker een oudere populatie hebben dan de totale Vlaamse populatie. Door leeftijd-standaardisatie toe te passen, i.e. door de correcte prevalentie gebaseerd op de Vlaamse populatie te extraheren, elimineren we leeftijd als mogelijke confounding factor. Hier werd de directe methode van standardisatie gebruikt, met als referentie populatie de Vlaamse populatie van 1994.

Noot 3 In patiënten met chronische nierinsufficiëntie blijft de capaciteit om K^+ te excreteren in principe goed bewaard tot een eGFR van 20ml/min. Van zodra de nierfunctie daalt onder 15-20 ml/min neemt het risico op hyperkaliëmie toe (4). Tot dan wordt hyperkaliëmie zelden gezien, *tenzij* er concomitant gebruik is van K^+-verhogende substanties of verhoogde K^+-intake, wat wel vaker het geval blijkt in deze risicogroepen. Een blijvende waakzaamheid is dus de boodschap.

Noot 4 De hemolytische index is een objectieve maat voor hemolyse. Het is een semikwantitatieve spectrofotometrische meetmethode dat direct gerelateerd is aan de vrije hemoglobine concentratie in het plasma (83). Gezien het point-of-care toestel geen indicatie geeft van hemolytische index, is men zich niet bewust van mogelijk reeds opgetreden hemolyse. Maar zelfs bij identieke hemolytische indices, toonden capillaire stalen een verhoogd kalium-gehalte in vergelijking met veneuze stalen (83). Een mogelijke verklaring is, dat een capillaire bloedafname door mechanische stress een verhoogde lekkage van ionen veroorzaakt, waaronder kalium, maar geen verhoogde lekkage van proteïnen, zoals hemoglobine (83). Vandaar het advies om ook bij de point-of-care-analyses een veneus bloedstaal af te nemen, en geen capillair staal.

Referenties

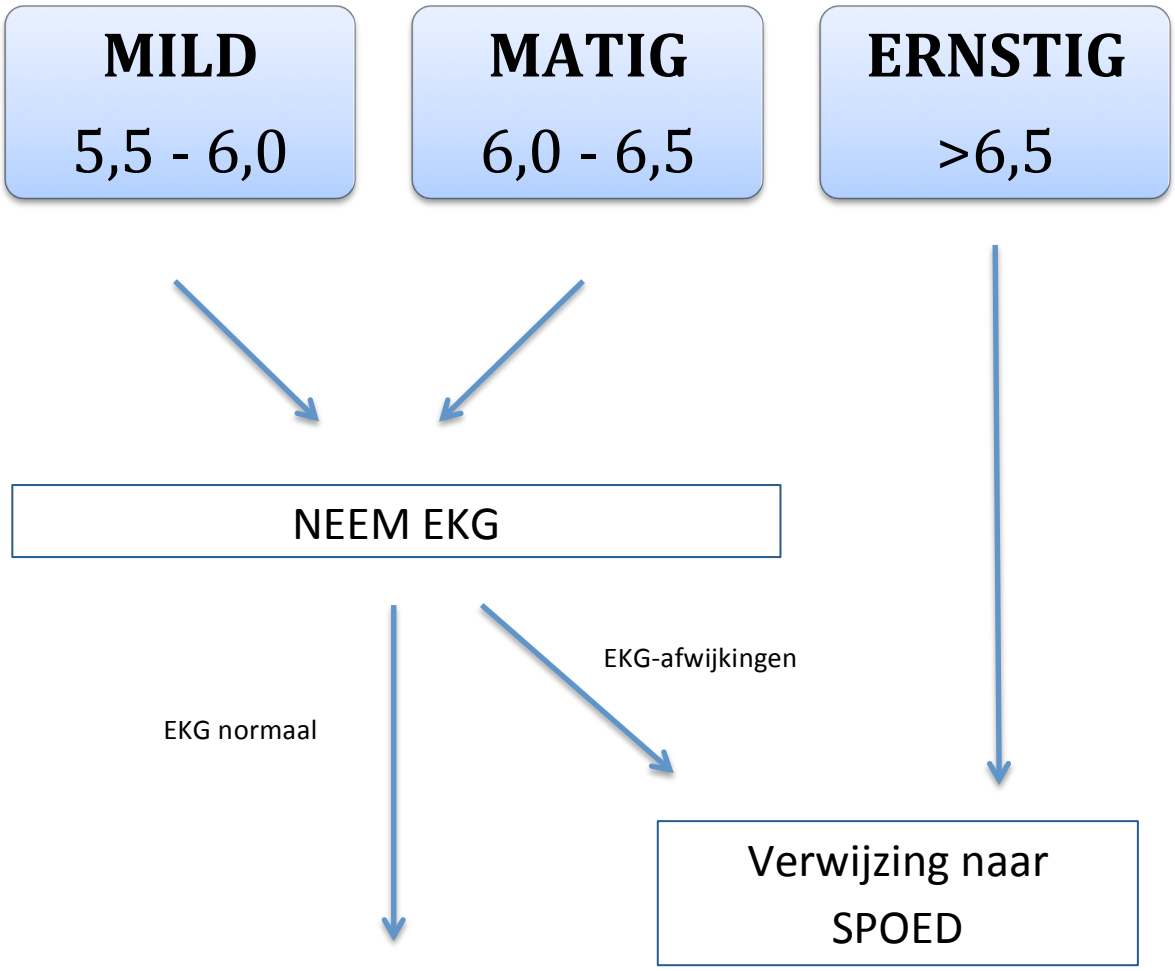
1. Smellie, W. Stuart A., et al. Best practice in primary care pathology: review 9. *Journal of clinical pathology* 2007; 60: 966-974.
2. McDonald, Timothy J., Richard A. Oram, and Bijay Vaidya. Investigating hyperkalaemia in adults. *BMJ: British Medical Journal (Online)* 2015; 351.
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015
4. Nyirenda, Moffat J., et al. Hyperkalaemia. *BMJ: British Medical Journal (Online)* 2009 ; 339.
5. Viera, Anthony J., and Noah Wouk. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *American family physician* 2015 ; 92(6).
6. Einhorn, Lisa M., et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine* 2009; 169: 1156-1162.
7. Incalzi, Raffaele Antonelli, et al. Trends in prescribing ACE-inhibitors for congestive heart failure in elderly people. *Aging clinical and experimental research* 2002; 14: 516-521.
8. Wolf, Michael, et al. The evolution of hypertension treatment in Belgium, a pharmacoepidemiological study. *Acta cardiologica* 2012; 67: 147-152.
9. Ihcalzi, Raffaele Antonelli, Claudio Pedone, and PierUgo Carbonin. Trends in prescribing calcium-channel blockers. *The Lancet* 1998; 352: 1557.
10. Authors/Task Force Members, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012 ; 33: 1787-1847.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: management. 2010.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further cardiovascular disease. 2013
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Management of chronic kidney disease. 2014
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diabetes in adults: management. 2015.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. 2011
16. Rales Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *The American journal of cardiology* 1996 ;78: 902-907.
17. Gross, Peter, and Frank Pistrosch. Hyperkalaemia: again. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004 ; 19: 2163-2166.
18. Hemels, Michiel EH, et al. HOPE study impact on ACE inhibitors use. Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 640-645
19. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting–enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2000 ; 342: 145-153.
20. Mogensen, Carl Erik, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Bmj* 2000 ; 321: 1440-1444.
21. Nakao, Naoyuki, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2003 ; 361 : 117-124.
22. Mann, Johannes FE, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2008 ; 372: 547-553.
23. Pfeffer, Marc A., et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New England Journal of Medicine* 2003 ; 349: 1893-1906.
24. Makani, Harikrishna, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2013 ; 346: f360.
25. Adnan, Wan Md, et al. Trends in co-prescribing of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in Ireland. *British journal of clinical pharmacology* 2011 ;71 : 458-466.
26. Nilsson, Erik, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *International journal of cardiology* 2017 ; 245: 277-284.
27. Poggio, Rosana, Hugo O. Grancelli, and Santiago G. Miriuka. Understanding the risk of hyperkalaemia in heart failure: role of aldosterone antagonism. *Postgraduate medical journal* 2010 ; 86: 136-142.
28. Raebel, Marsha A. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics* 2012 ; 30 : e156-e166.
29. Fournier, Jean-Pascal, et al. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PLoS One* 2012 ; 7: e34187.

30. Fuster, Valentin, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006 ; 114: e257-e354.
31. Domus medica richtlijn chronische nierinsufficiëntie 2012.
32. Domus medica richtlijn diabetes mellitus 2015.
33. Domus medica richtlijn hartfalen 2011.
34. NHG standaard atriumfibrilleren 2017.
35. NHG standaard cardiovasculair risicomanagement. 2012.
36. Schmidt, Morten, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin–angiotensin system blockade: a UK general practice-based cohort study. *BMJ open* 2017 ; 7 : e012818.
37. Raebel, Marsha A., et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia?. *Annals of Pharmacotherapy* 2007 ; 41:193-200.
38. McAlister, Finlay Aleck, et al. Laboratory testing in newly treated elderly hypertensive patients without co-morbidities: a population-based cohort study. *Open Medicine* 2007; 1: e60
39. Van Blijderveen, Jan C., et al. Adherence to renal function monitoring guidelines in patients starting antihypertensive therapy with diuretics and RAAS inhibitors: a retrospective cohort study. *Drug safety* 2014 ; 37: 369-377
40. Raebel, Marsha A., et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *Journal of general internal medicine* 2010 ; 25 : 326-333
41. Meng, Qing H., and Elizabeth A. Wagar. Pseudohyperkalemia: a new twist on an old phenomenon. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2015; 52 : 45-55
42. Smellie, W. Stuart A. Cases in Primary Care Laboratory Medicine: Spurious hyperkalaemia. *BMJ: British Medical Journal* 2007 ; 334: 693-695
43. Stankovic, Ana K., and Shrita Smith. Elevated serum potassium values: the role of preanalytic variables. *Pathology Patterns Reviews* 2004 ; 121: S105-S112
44. Ünlü, Burcu, et al. Effect of Blood Cell Subtypes Lysis on Routine Biochemical Tests. Journal of Medical Biochemistry 2018; 37: 67-77
45. Hartmann, R. C., and S. M. Mellinkoff. Relationship of platelets to the serum potassium concentration. *JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION*. 1955 ; 34(6).
46. Hartmann, Robert C., Joseph V. Auditore, and Dudley P. Jackson. Studies on thrombocytosis. I. Hyperkalemia due to release of potassium from platelets during coagulation. *The Journal of clinical investigation* 1958; 37 :699-707.
47. Ialongo, Cristiano, and Sergio Bernardini. Phlebotomy, a bridge between laboratory and patient. *Biochemia medica* 2016; 26: 17-33
48. L. Verresen, R.L. Lins Pseudohyperkaliëmie *Tijdschrift voor Geneeskunde* 1986, 42: 481-484
49. Liamis, George, et al. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *American journal of nephrology* 2013 ; 38: 50-57
50. Asirvatham, Jaya R., Viju Moses, and Loring Bjornson. Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician. *North American journal of medical sciences* 2013 ; 5: 255-259
51. Ranjitkar, Pratistha, et al. Establishing evidence-based thresholds and laboratory practices to reduce inappropriate treatment of pseudohyperkalemia. *Clinical biochemistry* 2017 ; 50: 663-669
52. Kapoor, A. K., A. Ravi, and P. J. Twomey. Investigation of outpatients referred to a chemical pathologist with potential pseudohyperkalaemia. *Journal of clinical pathology* 2009; 62:920-923
53. Bailey, Ian R., and Vanessa R. Thurlow. Is suboptimal phlebotomy technique impacting on potassium results for primary care?. *Annals of clinical biochemistry* 2008; 45: 266-269.
54. World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010.
55. Loh, Tze Ping, and Sunil K. Sethi. A multidisciplinary approach to reducing spurious hyperkalemia in hospital outpatient clinics. *Journal of clinical nursing* 2015 ; 24: 2900-2906
56. Simundic, Ana-Maria, and Giuseppe Lippi. Preanalytical phase–a continuous challenge for laboratory professionals. *Biochemia medica* 2012; 22: 145-149
57. Seamark, David, et al. Transport and temperature effects on measurement of serum and plasma potassium. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1999; 92: 339-341.
58. Turner, Helen E., Roy WA Peake, and James J. Allison. Seasonal pseudohyperkalaemia: no longer an issue?. *Annals of clinical biochemistry* 2012; 49: 94-96.
59. Huyghe, Tine, et al. Studies on the use of BD Vacutainer® SST II™ and RST™ in general practice: investigation of artefactual hyperkalaemia. *Annals of clinical biochemistry* 2014 ;51:30-37.
60. Luppa, Peter B., et al. Clinically relevant analytical techniques, organizational concepts for application and future perspectives of point-of-care testing. *Biotechnology advances* 2016; 34: 139-160.
61. Oostendorp, Marlies, Wouter W. Van Solinge, and Hans Kemperman. Potassium but not lactate dehydrogenase elevation due to in vitro hemolysis is higher in capillary than in venous blood samples*. Archives of pathology & laboratory medicine* 2012; 136: 1262-1265.
62. Howick J, Cals JWL, Jones C, et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open* 2014;4: e005611
63. Cals, J. W. L., et al. Sneltesten in de huisartspraktijk: Huidig gebruik en behoefte aan testen in de toekomst [Point-

of-care testing in family practices: present use and need for tests in the future]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2014; 158:7
64. Cals, Jochen, and Henk van Weert. Point-of-care tests in general practice: hope or hype?. *The European journal of general practice* 2013;19: 251-256.
65. Hardy, Victoria, et al. Exploring the barriers and facilitators to use of point of care tests in family medicine clinics in the United States. *BMC family practice* 2016; 17: 149.
66. Louie, Richard F., et al. Point-of-care testing: millennium technology for critical care. *Laboratory Medicine* 2000; 31: 402-408.
67. Gavala, Alexandra, and Pavlos Myrianthefs. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of hematocrit, hemoglobin, and electrolyte concentrations. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2017;46: 246-250.
68. Auvet, Adrien, Ana-Maria Simundic, and Antoine Guillon. The preanalytical phase should be carefully assessed during the comparisons of point-of-care versus central laboratory measurements. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2017; 46: 402-403.
69. You, Je Sung, et al. Evaluating the utility of rapid point-of-care potassium testing for the early identification of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease in the emergency department. *Yonsei medical journal* 2014; 55: 1348-1353.
70. Mirzazadeh, Mehdi, et al. Point-of-care testing of electrolytes and calcium using blood gas analysers: it is time we trusted the results. *Emerg Med J* 2015; emermed-2015.
71. Leino, Aila, and Kaisa Kurvinen. Interchangeability of blood gas, electrolyte and metabolite results measured with point-of-care, blood gas and core laboratory analyzers. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2011 ; 49: 1187-1191.
72. Shephard, Mark, and Timothy Mathew. 11 Pointofcare testing for kidney. *A Practical Guide to Global Point-of-Care Testing*. 2016.
73. Murthy, Jayasimha N., Jocelyn M. Hicks, and Steven J. Soldin. Evaluation of i-STAT portable clinical analyzer in a neonatal and pediatric intensive care unit. *Clinical biochemistry* 1997 ; 30: 385-389.
74. Steinfelder-Visscher, Jacoline, et al. Evaluation of the i-STAT point-of-care analyzer in critically ill adult patients. *The journal of extra-corporeal technology* 2008 ; 40: 57.
75. Schneider, J., et al. The i-STAT analyzer. A new, hand-held device for the bedside determination of hematocrit, blood gases, and electrolytes. *Der Anaesthesist* 1997 ; 46: 704-714.
76. Erickson, Katherine A., and Peter Wilding. Evaluation of a novel point-of-care system, the i-STAT portable clinical analyzer. *Clinical Chemistry* 1993 ;39: 283-287
77. Luukkonen, Antti AM, et al. Evaluation of a hand-held blood gas analyzer for rapid determination of blood gases, electrolytes and metabolites in intensive care setting. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2016 ;54: 585-594.
78. Stotler, Brie A., and Alexander Kratz. Analytical and clinical performance of the epoc blood analysis system: experience at a large tertiary academic medical center. *American journal of clinical pathology* 2013 ; 140: 715-720.
79. Koukouvinos, Georgios, et al. Rapid c-reactive protein determination in whole blood with a white light reflectance spectroscopy label-free immunosensor for point-of-care applications. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2018. In press.
80. Minnaard, Margaretha C., et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2013 ;73: 627-634.
81. Mandal, Anil K. Hypokalemia and hyperkalemia. *Medical Clinics* 1997 ; 81: 611-639.
82. Acker, Christopher G., et al. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Archives of internal medicine* 1998 ; 158: 917-924
83. Oostendorp, Marlies, Wouter W. Van Solinge, and Hans Kemperman. Potassium but not lactate dehydrogenase elevation due to in vitro hemolysis is higher in capillary than in venous blood samples. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2012; 136: 1262-1265.

Bijlagen

Bijlage 1 Protocol aanpak hyperkaliëmie



1. Bij alle bewezen hyperK+:

- Stop concomittante nefrotoxische/kaliumverhogende medicatie
- Start kalium-arm dieet *(max 40-60 mmol/dag):* *https://www.kidney.org/atoz/content/potassium*
- Controle na 1 week

2. Bij inname ACE-I/ARB:

- Bij K+ > 5,5*:* halveer dosis ACE-I + controle na 1 week
- Bij K+ > 6,0*:* STOP ACE-I

3. ASSOCIEER kalium-verliezend DIURETICA

(indien dosisverlaging/stop ACE-I onvoldoende effect of niet mogelijk)

- eGFR > 40 ml/min : Thiazide of Lisdiuretica
- eGFR < 40 ml/min : Lisdiuretica

Bron (4) Nyirenda MJ, Tang JI, Pad eld PL en Seckl JR. Hyperkalaemia. *BMJ* 2009;339:b4114

Bijlage 2 Protocol venapunctie

- Correcte naaldkeuze: liefst 21 (groen) of 22 (zwart) gauge. 23G (vlindernaald) vermijden
- Tourniquet + 5cm van prikplaats
- Vuistknijpen of “pompen” vermijden
- Prikplaats niet ontsmetten met iso-betadine
- Volgorde tubes respecteren:
    1. Serum-tube = rood
    2. Citraat-tube = blauw
    3. Heparine-tube = groen
    4. EDTA-tube = paars
    5. Fluoride-tube = grijs
- Tourniquet lossen a.s.a.p., max 1 min.
- Tubes zwenken, niet schudden
- Staalbewaring op kamertemperatuur / a.s.a.p en zo atraumatisch mogelijk vervoeren naar labo (<2-3h)

Bron: (54) World Health Organization. "WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy." (2010).

Bijlage 3 POC toestellen kalium

POC Bloedgas analyse toestellen

AVOXimeter 4000	Accriva Diagnostics (San Diego, CA, USA)
I15	Edan (Nanshan Shenzhen, China)
GEM Premier 3500, 4000	Instrumentation Laboratory (Bedford, MA, USA)
Irma TRUpoint	ITC Medical (San Francisco, CA, USA)
EasyBloodGas, EasyStat	Medica Corp. (Bedford, MA, USA)
Stat Profile Critical Care Xpress, Stat Profile Prime	Nova Biomedical (Waltham, MA, USA)
OPTI CCA-TS2, OPTI R	OPTI Medical Systems (Roswell, GA, USA)
ABL5, ABL800 FLEX, ABL80 FLEX, ABL90 FLEX	Radiometer
cobas b 123, cobas b 221	Roche Diagnostics
Rapidlab 800, 248/348EX, 1200, Rapidpoint 400/405	Siemens Healthcare Diagnostics

Bron (60) Luppa, Peter B., et al. "Clinically relevant analytical techniques, organizational concepts for application and future perspectives of point-of-care testing." *Biotechnology advances* 34.3 (2016): 139-160.

Bijlage 4 goedgekeurd protocol en gunstig advies Ethische Commissie

1. GOEDGEKEURD PROTOCOL

mp19120 | Point-of-care testing in de huisartspraktijk: kalium (onder voorbehoud)
Student(en): Anouk Smeets, Eva Smeets, Katleen Jegers
Promotor: Bert Vaes

Gunstig advies van OBC

Gunstig advies van OBC

2017-03-22 19:48:49

Bekijk status geschiedenis

Student(en): Anouk Smeets
Eva Smeets
Katleen Jegers

Promotor: Bert Vaes (bert.vaes@kuleuven.be - u0087897 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Faculteit: Geneeskunde

Opleiding: Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is: monocentrisch

De opdrachtgever is: academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is: Literatuurstudie.

BIJKOMENDE GEGEVENS:

Achtergrond: Hoewel kaliumbepalingen in de huisartsenpraktijk zinvol zijn bij de follow-up van bepaalde risicopatiënten, blijkt het in de praktijk heel wat valkuilen met zich mee te brengen, waardoor het vaak onterecht achterwege gelaten wordt.
Kalium is een cruciaal ion in onze lichaamshuishouding. Beperkte schommelingen in de kaliumwaardes kunnen reeds een groot effect hebben op hart- en skeletspierfunctie. Zo wordt een ernstige hyperkaliëmie geassocieerd met levensbedreigende aritmieën en plotse cardiale dood.
Kalium monitoring bij bepaalde risicopatiënten kan een enorme toegevoegde waarde bieden. Zo stellen we vast dat patiënten met chronische nierinsufficiëntie (1), hartfalen (2), diabetes, ritmestoornissen en patiënten onder behandeling van kalium-verhogende substanties (Ace-inhibitoren/ARB, ..) at risk zijn voor hyperkaliëmie (3).
Een gekend probleem bij kaliumbepalingen op serumtubes, de huidige gouden standaard, is het optreden van hemolyse, waardoor de kaliumwaardes vals verhoogd zijn.
Pseudohyperkaliëmie wordt vastgesteld bij 20% van de verhoogde kaliumwaarden (4). Dit kan veroorzaakt worden door foutieve procedures in de staalcollectie (contaminatie met het anticoagulans in de EDTA tube, traumatische venapunctie, verlengde tourniquet tijd), verkeerde verwerking en bewaring van het staal (te koele temperatuur), en traumatische transportmechanismen (4).
Hoewel er reeds verschillende studies gebeurd zijn, in een poging om dit probleem uit de weg te gaan, is er tot nog toe nog geen valabele oplossing gevonden (5). Wat ons brengt bij point-of-care testing als enig mogelijk alternatief. Een point-of-care toestel kan dit probleem grotendeels uit de weg gaan, gezien de bloedanalyse onmiddellijk gebeurt, zonder nood aan transport naar het laboratorium.

Vraagstelling: Het doel van deze paper is om een afbakening te maken van de grootte van het klinisch probleem omtrent kaliumbepalingen in de huisartsenpraktijk.
Hoe wordt het momenteel gedaan in de Vlaamse huisartsenpraktijken en wat zijn de pitfalls en de problemen?
Hoe frequent komen afwijkende kaliumwaardes voor?
Bij welk type patiënten is kaliummonitoring zinvol?

Methodologie: Het doel van deze paper is om een afbakening te maken van de grootte van het klinisch probleem.
Dit zal verricht worden via een **Intego Databank search** omtrent kaliumbepalingen in de Vlaamse huisartsenpraktijken over de afgelopen 10 jaren. Er zal nagegaan worden wat de frequentie van kaliumbepalingen is, wat de resulterende waardes zijn, en bij welk type patiënten deze aangevraagd worden. Dit zal een update en diepere uitwerking zijn van de Intego Databank search, uitgevoerd door prof. F. Buntinx in 2010 (6).
Daarnaast zal ook een **literatuurstudie** gebeuren die het nut van kalium monitoring staaft en bij welke risicopatiënten dit dient te gebeuren.
Dit zal de wetenschappelijke basis worden voor het protocol van het praktijkproject: "Point-of-care testing in de huisartsenpraktijk: kalium", wat verder uitgewerkt zal worden door twee collega's, Eva Smeets en Katleen Jegers.
Voorts zal er ook nog een **E-learningsmodule** ontworpen worden, om de artsen die deel zullen nemen aan het praktijkproject meer handvaten te geven omtrent kalium monitoring en point-of care testing in het algemeen.

Referenties:

(1) Einhorn et al. **The Frequency of Hyperkalemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease** Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-1162
(2) Alexander Michel et al. **Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case–control study in UK general practice** European Journal of Heart Failure (2015) 17, 205–213
(3) Emmanuel Eschmann et al. **Patient- and physician-related risk factors for hyperkalaemia in potassium-increasing drug–drug interactions** Eur J Clin Pharmacol (2014) 70:215–223
(4) Timothy J McDonald et al. **Investigating hyperkalaemia in adults.** BMJ 2015;351:h4762
(5) Huyghe T, Buntinx F, Bruyninckx R, Besard V, Vunckx J, Church S, Byron K, Rosa R, Blanckaert N: **Studies on the use of BD Vacutainer(R) SST II and RST in general practice: investigation of artefactual hyperkalaemia.** Ann Clin Biochem 2014, 51(Pt 1):30-37.
(6)Bartholomeeusen S, Truyers C and Buntinx F. **Intego: Ziekten in de huisartsenpraktijk in Vlaanderen 1994–2008**. [Intego: Diseases in Flemish General Practice]. Leuven: Acco, 2010

2. GUNSTIG ADVIES ETHISCHE COMMISSIE

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Point-of-care testing in de huisartsenpraktijk: kalium-bepaling" (mp18892)

Martine Goossens <martine.goossens@kuleuven.be>

wo 26-4-2017 15:44

Aan:

Anouk Smeets;

Katleen Jegers <katleen.jegers@student.kuleuven.be>;

Bert Vaes;

CC:

Eva Smeets;

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Point-of-care testing in de huisartsenpraktijk: kalium-bepaling" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Point-of-care testing in de huisartsenpraktijk: kalium-bepaling" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)