Ontwikkeling van een protocol rondom het implementeren van een CRP-sneltest (point-of-care test) in de dagelijkse huisartsenpraktijk.

Ryssens Tim – KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Verbakel Jan - ACHG KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2019

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.

Abstract

Inleiding

Het doel van deze masterthesis is het ontwikkelen van een protocol dat huisartsen, hun medewerkers en alle andere betrokken partijen toelaat een CRP-POCT te implementeren in de dagelijkse praktijk. In dit werk worden met name volgende aspecten aangehaald: ICT-connectiviteit, ingebruikneming van het toestel, kwaliteitscontrole van het toestel en een voorstel tot financieel model.

Methode

Er werd een literatuuronderzoek gevolgd door implementatieonderzoek in twee praktijken, met name "*Huisartsenpraktijk Monnikenhof*" en "*De Wijkpraktijk*", uitgevoerd. Tijdens het implementatieonderzoek werd beroep gedaan op enkele partners, met name de productontwikkelaar Abott RDX (onderdeel van Abott) en het klinisch labo AML gevestigd in Antwerpen. In samenwerking met deze partners werd software ontworpen dewelke instond voor de goede communicatie tussen de huisartsenpraktijk en het klinisch laboratorium. Aan de hand van enerzijds de ervaringen opgedaan tijdens het implementatieonderzoek en op basis van enkele vergaderingen met de betrokken partners en experten waaronder prof. dr. Jan Verbakel en prof. dr. Ann Van den Bruel anderzijds werden elk van bovenstaande punten afzonderlijk aangepakt. Deze werden tenslotte samengevat in een concrete gebruiksrichtlijn.

Resultaten

Zowel het CRP-POCT toestel als de software werden praktisch geïmplementeerd in de twee huisartsenpraktijken.

Conclusie

CRP-POCT blijkt een klinische meerwaarde te bieden in de huisartsenpraktijk. Het is daarom interessant om dit onderzoek breed te implementeren de Belgische eerstelijnsgezondheidszorg. Het ontbreekt huisartsen en hun medewerkers momenteel echter aan een concreet gebruikskader. Om hieraan tegemoet te komen werd in deze thesis een gebruiksrichtlijn CRP-POCT opgesteld om huisartsen en hun medewerkers een leidraad te geven in het gebruik van de nieuwe POCT.

Inhoud

Abstract 3
1. Inleiding 5
2. Methode 7
2.1. Literatuuronderzoek 7
2.2. Implementatie van de CRP-POCT 7
2.3. Kwaliteitscontrole van het toestel 9
2.4. Financieel model 11
2.5. Keuze van het toestel 12
3. Resultaten 13
3.1. Literatuuronderzoek 13
3.2. Implementatie van de CRP-POCT 16
3.3. Kwaliteitscontrole van het toestel 18
3.4. Financieel model 19
3.5. Keuze van het toestel 20
4. Discussie 21
4.1. Literatuuronderzoek 21
4.2. Implementatie van de CRP-POCT 21
4.3. Kwaliteitscontrole van het toestel 22
4.4. Financieel model 23
4.5. Voorstel tot gebruiksrichtlijn 24
5. Conclusie 27
6. Referenties 28
7. Bijlagen 30
7.1. Goedkeuring Ethische Commissie 30
7.2. Goedgekeurd studieprotocol 34
7.3. Informed Consent 38

1. Inleiding

C-reactive protein is een relevante bloedwaarde binnen de huisartsgeneeskunde. Het wordt gebruikt als parameter voor het meten van infectie en acute ziekte. In het ziekenhuis wordt deze test gebruikt terwijl de patiënt nog aanwezig is. Huisartsen kunnen dit echter niet. Zij moeten afhankelijk van het tijdstip van de dag en week enkele uren, een dag, of tot soms zelfs na het weekend wachten om een uitslag via een klinisch laboratorium te kunnen raadplegen.

Het is interessant om een correcte waarde te kunnen raadplegen terwijl de patiënt nog aanwezig is. Op die manier zou een arts een betere inschatting kunnen maken van de toestand van zijn patiënten. Bijgevolg kan hij hieraan zijn beleid aanpassen met name het gebruik van antibiotica en/of het doorverwijzen van de patiënt.

Om dit te realiseren werd een toestel ontwikkeld dat binnen enkele minuten een CRP-waarde geeft door middel van een vingerprik. Dergelijke tests noemt men een 'Point of care test'. Enkele voorbeelden van POCT in de huisartsenpraktijk zijn glycemiebepalingen door middel van vingerprik en dipstick voor beoordeling van urine. Een omschrijving van wat een POCT is vinden we terug in de literatuur (1).

BOX 1: Final definition of a point-of-care test in family practice.
A point-of-care test in family practice is a test to support clinical decision making, which is performed by a qualified member of the practice staff nearby the patient and on any part of the patient's body or its derivatives, during or very close to the time of consultation, to help the patient and physician to decide upon the best suited approach, and of which the results should be known at the time of the clinical decision making.

Het voordeel van de CRP-POCT is ondertussen aangetoond zoals verder beschreven wordt. In enkele van onze buurlanden worden deze tests reeds beschreven in de richtlijnen. In Groot-Brittannië wordt de test aangeraden in de NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Guideline: "*Pneumonia in adults: diagnosis and management*". Ook in Nederland bestaan er reeds richtlijnen over het gebruik van de test (2)(3). Bovendien wordt deze test aanbevolen in de klinische richtlijnen van het NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) en meer bepaald in de richtlijnen Acuut hoesten van 2013, COPD van 2015 en de richtlijn Acute diverticulitis van 2011.

Vanuit deze optiek lijkt het aangewezen dat deze POCT breed geïmplementeerd wordt in de huisartsenpraktijken in België. Ten opzichte van onze buurlanden lopen we hiermee jammer genoeg nog achter. De redenen hiervoor zijn zeer uiteenlopend.

Ten eerste is er het financiële aspect. Door de grote besparingen in de gezondheidszorg moeten nieuwe gezondheidsinterventies de laatste jaren niet enkel hun nut, maar ook hun kosteneffectiviteit aantonen. Deze test moet bijgevolg financieel leefbaar zijn voor alle betrokkenen, namelijk huisartsen, klinische labo's, patiënten en de Belgische overheid.

Ten tweede bestaat er binnen België geen wettelijk kader voor het gebruik van point of care testen. Momenteel wordt het gebruik van klinische laboratoriumonderzoeken beschreven in het erkenningsbesluit van 3 december 1999 betreffende de erkenning van de laboratoria voor klinische biologie. Deze wettekst houdt momenteel nog geen rekening met het bestaan van enkele point-of-care testen. Hierdoor worden enkele voorwaarden verondersteld waaraan momenteel binnen de huisartsenpraktijk niet voldaan kan worden. Als oplossing hiervoor is momenteel een voorstel tot aanpassing van het erkenningsbesluit in ontwikkeling.

Ten derde is het een deontologische plicht van huisartsen om zich in te spannen om aan elke patiënt dezelfde kwaliteit van zorg te verlenen. In het licht van POCT'en is het daarom wel belangrijk adequate kwaliteitscontroles uit te voeren.

Ten vierde hebben huisartsen in België een vast stramien voor het beoordelen van een zieke patiënt. Deze test is nieuw en daarom inherent een verandering. Dit vraagt moeite, kennis en tijd. Het is daarom belangrijk deze en andere barrières van huisartsen te leren kennen en hen een hand te reiken in het wegnemen hiervan. Deze barrières zijn voornamelijk onderzocht in het Groot-Brittanië en Nederland maar slechts zeer beperkt in België (4) (5).

Tenslotte bestaat er in België nog geen richtlijn die uitschrijft hoe het toestel in praktijk gebruikt moet worden. Hierbij zijn niet alleen strikt medisch-wetenschappelijke waarden van belang zoals onder andere indicaties en cutoff-waarden, ook de omkadering van de test is essentieel. Een dergelijke richtlijn dient met andere woorden aan enkele voorwaarden te voldoen. Om een zicht te krijgen op welke domeinen van belang zijn voor een diagnostische test kan men zich baseren op "*the Oxford Diagnostic Horizon Scan Programme*" (6). Dit is een tool die gebruikt wordt om nieuwe diagnostische tests te evalueren binnen de eerstelijnsgezondheidszorg en beschrijft hieromtrent 6 belangrijke domeinen. Namelijk analytische prestaties, klinische prestaties, klinische effectiviteit, vergelijkende klinische effectiviteit, kosteneffectiviteit en bredere impact.
Voornamelijk de kosteneffectiviteit en bredere impact van een CRP-POCT zullen in dit werk verder onderzocht worden.

Dit alles leidt tot het uiteindelijke doel van deze thesis: het ontwikkelen van een protocol dat huisartsen toelaat het gebruik van deze test correct en veilig uit te voeren in de dagelijkse praktijk rekening houdende met alle facetten die van belang zijn voor deze point-of-care test.

2. Methode

2.1. Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek werd uitgevoerd door middel van verschillende zoekmotoren. In Pubmed werd volgende zoekvraag ingesteld:

("Point-of-Care Systems"[Mesh] OR "Point-of-Care Testing"[Majr] OR "point-of-care") AND ("C-Reactive Protein"[Mesh] OR "CRP")

Uit de 289 resultaten werden initieel 38 artikels weerhouden waarvan er uiteindelijk 16 werden opgenomen in deze studie.

Verder werd gezocht in het archief van het Nederlandse vakblad 'Huisarts en Wetenschap' met als zoekfunctie 'CRP sneltest'. Deze zoekopdracht gaf 37 resultaten waaruit initieel 17 artikels werden weerhouden. Deze artikels bleken echter inhoudelijk slechts Nederlandstalige vertalingen te zijn van de internationale literatuur. Deze studies werden bijgevolg niet opgenomen in dit werk.

Daarnaast werden op basis van enkele andere zoekstrategieën 5 studies geïncludeerd. Dit gebeurde aan de hand van besprekingen met experten waaronder prof. dr. Jan Verbakel en het zogenaamde "*snowballing*".

2.2. Implementatie van de CRP-POCT

Vanaf de start van het project konden we beroep doen op de productontwikkelaar Abott RDX (onderdeel van Abott) en het klinisch labo AML gevestigd in Antwerpen. Verder konden we rekenen op de expertise van dr. Rogier Hopstaken. Hij is huisarts in Nederland en ligt onder andere mee aan de basis van de richtlijn over implementatie van de CRP-POCT in de Nederlandse huisartsgeneeskunde (3).

In samenwerking met deze partners werd een strategie bepaald voor de ontwikkeling van een gebruiksprotocol voor het implementeren van een CRP-POCT toestel in de huisartsenpraktijk.
Een eerste stap in het implementatieonderzoek was een vergadering, dewelke plaatsvond op 29/03/2018 in het ACHG (Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde), tussen alle bovengenoemde partners, de meewerkende thesisstudenten en prof. Jan Verbakel. Tijdens deze vergadering werden alle hindernissen besproken die een implementatie van de CRP-POCT test in de huisartsenpraktijk zouden kunnen bemoeilijken. Deze hindernissen werden na deze vergadering samengevat in een probleemlijst. Elk van de gestelde problemen werd afzonderlijk aangepakt en tenslotte samengevat in een implementatieprotocol.

De bekomen probleemlijst werd onderverdeeld in 3 onderzoeken. Deze onderzoeken werden toegewezen aan de verschillende thesisstudenten die aan het implementatieonderzoek meewerkten. Deze thesis is dus slechts één onderdeel van een groter project dat als doel heeft de CRP-POCT te implementeren in de Belgische huisartsenpraktijken.

2.2.1. Ontwikkeling van de ICT-connectiviteit

Eén van de belangrijkste voorwaarden in de wettekst beschrijft de nood aan adequate kwaliteitscontrole door een klinisch laboratorium. Bij de ontwikkeling van een implementatieprotocol dient hiermee absoluut rekening gehouden te worden. Ook in de Nederlandse richtlijn POCT inde huisartsenzorg wordt deze voorwaarde benadrukt (2).

Een degelijke samenwerking tussen huisartsenpraktijken en perifere klinische laboratoria vereist adequate communicatie tussen beide partijen. Deze communicatie gebeurt best aan de hand van een ICT-programma. De keuze voor een ICT-connectiviteit heeft immers enkele voordelen. Het programma maakt het mogelijk om een adequate kwaliteitscontrole uit te kunnen oefenen zoals verder wordt besproken. Daarnaast is het interessant ook een omgekeerde verbinding te ontwikkelen waardoor de resultaten rechtstreeks toekomen in het elektronisch medisch dossier (EMD) van de huisarts.

Om een dergelijk ICT-programma te ontwikkelen werd beroep gedaan op het ICT-team van het klinisch labo AML onder leiding van Luc Van Biesen. Een ICT-programma binnen de geneeskundige zorg en met name de eerstelijnsgezondheidszorg vereist enkele bijzondere voorwaarden vanwege het werk met patiënten. Een algemene richtlijn hierover werd binnen de wetenschappelijke literatuur niet gevonden. Binnen Europa bestaat er nog steeds een zeer variabel aanbod en gebruik van ICT-diensten binnen de geneeskundige zorg (7). Bij gebrek aan directief, kon het onderzoek zich niet baseren op opgelegde voorwaarden voor een ICT-systeem. Bijgevolg werden op de vergadering van 29/03/2018 arbitrair de volgende minimale voorwaarden vastgelegd.

1) De privacy van de patiënt moet gegarandeerd worden
2) De patiënt moet geïdentificeerd kunnen worden door zorgverleners en labo
3) De operator van de test moet geïdentificeerd kunnen worden
4) De resultaten moeten onderhevig zijn aan controles om voldoende kwaliteitsvolle testen te kunnen verzekeren

Dit programma werd ontwikkeld na de eerste vergadering op 29/03/18. Alvorens de ingebruikneming in de huisartsenpraktijk werd een tweede overleg georganiseerd tussen de productontwikkelaar, de ICT-dienst en enkele medewerkers van AML, de onderzoekers en prof. dr. Jan Verbakel op 22/08/18. Tijdens dit overleg werd het programma door het ICT-team van AML voorgesteld aan de andere partijen. Hierna werden de richtlijnen rondom de ingebruikname nogmaals concreet besproken om fouten tijdens het implementatieonderzoek te voorkomen.

2.2.2. Ingebruikneming van het toestel

Na goedkeuring door de ethische commissie werd het toestel met ICT-connectiviteit geïmplementeerd in november 2018. Dit gebeurde in twee huisartsenpraktijken. In ‘huisartsenpraktijk Monnikenhof’ te Berendrecht werd dr. Tim Ryssens aangesteld als verantwoordelijke. In ‘de wijkpraktijk’ in Antwerpen was prof. dr. Ann Van den Bruel verantwoordelijk.

De eerste stap was de installatie van het nieuwe Afinion 2-toestel door mevr. Nicole Faes. Dit verliep in beide praktijken vlot en zonder problemen. De volgende stap was de installatie van het ICT-programma op een centrale computer in beide praktijken door een medewerker van de ICT-dienst van het AML. Om de connectiviteit tussen het toestel en het labo te verzekeren werden enkele tests uitgevoerd. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de controlestalen. Na het gebruik van vier controlestalen werden de resultaten correct ontvangen door het klinisch labo en daaropvolgend ook correct verstuurd naar het EMD van de huisarts.

De patiëntenrecrutering gebeurde door de artsen in beide praktijken. Zij kozen patiënten op basis van het klinisch beeld. Met name die patiënten waarbij getwijfeld werd of ze al dan niet nood hadden aan een antibioticum en/of dringende doorverwijzing naar de spoedgevallendienst. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder en tekenden het informed-consent formulier (cf. Bijlagen).

Het gebruik van het toestel bij patiënten verloopt als volgt. De arts maakt een online aanvraag voor de CRP-POCT via LabOnline (de online aanvragenmodule van het AML). Deze aanvraag is hierdoor voorzien van een unieke barcode. Vervolgens wordt lege artis een vingerprik uitgevoerd bij de patiënt. Het bekomen capillair bloed wordt opgezogen in een CRP-cartridge geleverd door Abott RDX. Deze cartridge wordt in het toestel geplaatst waarna de test uitgevoerd wordt. Na enkele minuten kijkt de arts het resultaat na en scant de unieke barcode in waardoor de ICT-verbinding in gang treedt.

In beide praktijken werkte het toestel onmiddellijk zonder problemen. De ICT-connectiviteit bracht echter initieel enkele problemen met zich mee in huisartsenpraktijk Monnikenhof omdat de installatie hier als eerste gebeurde. De resultaten werden wel goed ontvangen in het computersysteem van het labo, maar niet in het EMD van de aanvragende arts. Dit probleem werd snel verholpen door het ICT-team van het klinisch labo AML. Verder traden geen problemen op.

2.2.3. Post-implementatie

Na ingebruikneming werd een laatste overleg georganiseerd tussen alle partijen op 30/01/2019. Deze vergadering had twee doelen. Eerst werden alle problemen die zich in de praktijk stelden opgelijst. Daarnaast werd kritiek gevraagd en gegeven ten aanzichte van de eerste versie van de praktijkrichtlijn ontwikkeld door Tim Ryssens. Deze kritiek werd verwerkt en overgenomen in de richtlijn verder in deze thesis.

2.3. Kwaliteitscontrole van het toestel

Laboratoriumonderzoeken dienen onderhevig te zijn aan kwaliteitscontroles. Niet enkel is dit belangrijk voor zowel arts als patiënt om zeker te zijn van het resultaat. Maar ook wettelijk wordt deze kwaliteitscontrole vereist. In het erkenningsbesluit van 3 december 1999 betreffende de erkenning van de laboratoria voor klinische biologie werd vastgesteld dat elk laboratoriumonderzoek onderhevig moet zijn aan kwaliteitscontrole door een klinisch bioloog die verbonden is aan een klinisch laboratorium. Om aan deze voorwaarden te voldoen is een adequate kwaliteitscontrole noodzakelijk. Daarnaast dient de wettekst herzien te worden omdat het erkenningsbesluit van 1999 geen rekening houdt met de mogelijkheid dat laboratoriumtesten buiten een erkend klinisch laboratorium kunnen uitgevoerd worden.

In Nederland bestaat reeds een kwaliteitscontrole van de CRP-POCT. Deze baseert zich op de visietekst van de NVKC (Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde) inzake Point-of-care testen in de eerste lijn (8). Deze visie stelt enkele voorwaarden inzake kwaliteitscontrole van POCT'en. Deze voorwaarden worden opgesomd in onderstaande kader en zijn letterlijk overgenomen van de visietekst.

1. Periodiek uitvoeren van interne (precisiecontrole) en externe kwaliteitscontroles (juistheids-controle). De resultaten van kwaliteitscontroles worden eenduidig vastgelegd. Corrigerende maatregelen moeten worden genomen indien uitslagen van kwaliteitscontroles daar aanleiding toe geven.
2. Bijhouden van een logboek waarin onderhoud, storingen en reparaties worden genoteerd.
3. Registratie van alle POCT-systemen die worden gebruikt.
4. Registratie van wie de POCT heeft uitgevoerd.
5. Vastleggen van alle POCT-resultaten in het patiëntendossier.
6. Resultaten verkregen met POCT zijn in het patiëntendossier herkenbaar en te onderscheiden van resultaten bepaald in een centraal laboratorium.
7. Koppelen ('interfacing') van POCT-systemen aan het HIS en/of LIMS computersysteem zo- dat deze op afstand kunnen worden bewaakt en resultaten elektronisch worden uitgewisseld tussen het POCT-systeem en het HIS-LIMS.
8. Indien het POCT-systeem niet (meer) voldoet aan de vastgestelde kwaliteitseisen dan wordt het systeem buiten gebruik gesteld.

Aan de meeste van deze voorwaarden werd tijdens deze studie voldaan. Interne kwaliteitscontrole werd verzekerd door elke maand of bij elke nieuwe doos van testcartridges een controletest uit te voeren. Deze test werd uitgevoerd door de POCT-verantwoordelijke van de praktijk. Dit gebeurde aan de hand van een normale testcartridge. In plaats van capillair bloed werd gebruik gemaakt van een door de productontwikkelaar samengestelde vloeistof waarvan de uitslag vooraf gekend is en tussen 2 gekende waarden ligt. Een correcte controletest verzekert de accuraatheid van het toestel, terwijl een foutieve controletest een probleem met de testen aangeeft. Dit resultaat werd middels het ICT-systeem verstuurd naar het labo. Door middel van een virtuele patiënt in het EMD kon het ICT-systeem gebruikt worden zoals bij een echte patiënt. Telkens er een correcte controletest werd uitgevoerd kon men er zeker van zijn dat de tot dan toe uitgevoerde CRP-testen een correct resultaat gaven.

Een logboek waarin onderhoud, storingen en reparaties genoteerd worden was aanwezig. Er deden zich tijdens de hele onderzoeksperiode echter geen incidenten voor die genoteerd dienden te worden.
Registratie van alle POCT-systemen, de persoon die de POCT heeft uitgevoerd, het vastleggen van het resultaat in het patiëntendossier en de koppeling van POCT-systemen verliep automatisch aan de hand van het ontwikkelde ICT-systeem zoals verder beschreven zal worden. Bovendien liet dit ICT-systeem toe de resultaten te onderscheiden van resultaten die bepaald worden in een centraal laboratorium.
Wanneer een controletest een foutief resultaat gaf diende de POCT-verantwoordelijke contact op te nemen met de productontwikkelaar om het probleem te verhelpen. Totdat het probleem opgelost zou zijn mocht het toestel niet meer gebruikt worden.
Enkel externe controle werd niet toegepast aangezien het over een betrekkelijk korte onderzoekstermijn ging.

2.4. Financieel model

De ontwikkeling van een financieel model is een vereiste om de implementatie van een diagnostische test leefbaar te maken voor alle betrokkenen, met name huisartsen en hun medewerkers, de klinische laboratoria, de patiënten en de Belgische overheid. Om een beeld te schetsen van hoe een dergelijk financieel model eruit zou kunnen zien werd gekeken naar het buitenland. Het verder in deze thesis beschreven financieel model baseert zich op het model dat momenteel in Nederland in gebruik is (3).
Hiernaast werd onderzocht of dit model financieel haalbaar is in de Belgische setting. Dit werd onderzocht aan de hand van de buitenlandse literatuur (9) (10). Bovendien warden enkele data overgenomen uit het "*Draft Health Technology Assessment of C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care settings*". Dit artikel is echter verder in ontwikkeling en heden nog niet gepubliceerd.

Verder werd getracht een absolute kostenraming te maken aan de hand van een opsplitsing in kosten. Deze opsplitsing wordt voorgesteld in tabel 1. Hierbij werd echter gestoot op een groot aantal variabelen waardoor deze kostenraming onmogelijk bleek te zijn.

Ontwikkeling van het ICT-systeem	**Externe kwaliteitscontrole**	**Materiaal**	**Opleiding**
Personeelskost	Personeelskost	Cartridges	Server voor e-learning
Materiaal	Vervoer	Afinion 2-analyzer	Personeelskosten
Installatie in de huisartsenpraktijk		Onderhouds- en reparatiekost	

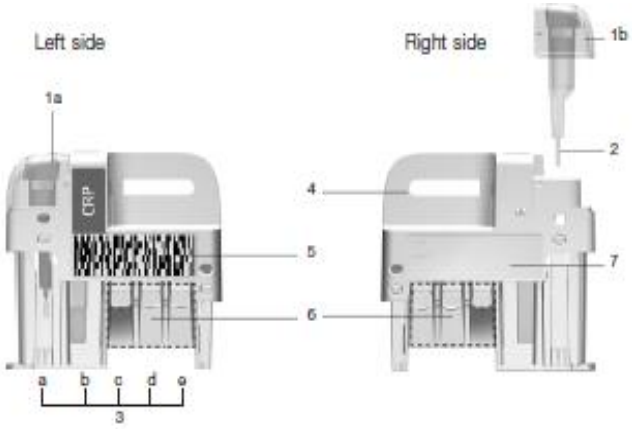
Tabel 1 - Kosten voor het klinisch laboratorium

2.5. Keuze van het toestel

Er werd gekozen voor het Afinion-2 toestel (Afbeelding 1) dat gebruik maakt van product-specifieke cartridges (Afbeelding 2). De productontwikkelaar zelf omschrijft het toestel in de bijsluiter als volgt (vrij vertaald).



Afbeelding 2 -Afinion 2-analyzer



Afbeelding 1 - Afinion 2 testcartridges

Alere Afinion CRP is een *in vitro* diagnostische tool gebruikt voor de kwantitatieve bepaling van CRP op volbloed, serum of plasma. De gemeten CRP-waarde levert informatie met betrekking tot het detecteren en evalueren van infectie, weefselschade, inflammatoire aandoeningen en geassocieerde ziekten.

De test is een vaste fase immunochemische assay. Een staal dat in het toestel wordt geplaatst door middel van een capillaire cartridge wordt automatisch verdund door een vloeistof die ook de bloedcellen lyseert. Het bekomen mengsel gaat door een membraan dat gecoat is met anti-CRP antilichamen. Hierdoor concentreert het CRP zich op dit membraan. Vervolgens wordt een oplossing met anti-CRP antilichamen die geconjugeerd zijn aan ultra-kleine goudpartikels door het membraan gebracht. Het goud-geconjugeerde CRP-antilichaam bindt zich aan de geïmmobilseerde CRP op het membraan waardoor het roodbruin aankleurt. De ongebonden goud-geconjugeerde antilichamen worden daarna verwijderd door een spoeloplossing. Hierna meet de Afinion-2 toestel de kleurintesiteit van het membraan hetwelke proportioneel is ten opzichte van het CRP in het bloedstaal. Tenslotte wordt de bekomen CRP-concentratie weergegeven op het scherm van het toestel.
Het toestel heeft enkele beperkingen. Ten eerste is het toestel afhankelijk van de hematocriet-waarde van het bloed. Wanneer deze waarde buiten de range van 20-60% valt is een correcte test niet mogelijk. Het toestel geeft dan een informatiecode aan. Deze informatiecode kan teruggevonden worden in de bijgeleverde productbeschrijving. Een tweede beperking is de houdbaarheid van de testcartridges. Deze testen moeten gekoeld tussen 2°C en 8°C bewaard worden, hebben een vervaldatum en moeten minimaal 15 minuten voor het uitvoeren van een test op kamertemperatuur gebracht worden. Eens op kamertemperatuur zijn de tests maximaal 2 weken houdbaar.

3. Resultaten

3.1. Literatuuronderzoek

3.1.1. De meerwaarde van een CRP POCT

Het implementeren van een gebruiksrichtlijn rond CRP-POCT is enkel belangrijk als het nut van de test aangetoond kan worden. Uit het literatuuronderzoek blijkt dat aan deze voorwaarde voldaan is. Met name in betrekking tot volgende drie punten.

3.1.1.1. Impact op voorschrijven van antibiotica

De meest onderzochte uitkomstmaat bij het gebruik van CRP-POCT in de huisartsenpraktijk is de reductie van antibioticavoorschrijfgedrag bij artsen. Het aantal antibioticavoorschriften daalt immers wanneer een arts gebruik kan maken van een CRP-POCT ter uitsluiting van ernstige lage luchtweginfecties Dit werd aangetoond bij patiënten waarbij een belangrijke mate van klinische onzekerheid aanwezig bleef na anamnese en klinisch onderzoek. Een recente meta-analyse bundelde het onderzoek in verband met deze indicatie en bespreekt ook de secundaire uitkomstmaten hieromtrent (11).

3.1.1.2. Impact op verwijzingen

Ook bij acuut zieke kinderen met een hoog risico op ernstige infectie in de eerste lijn werd een voordeel aangetoond (12). Met name bij kinderen met een hoog risico op ernstige infectie werden minder kinderen nodeloos doorverwezen naar de tweede lijn.

3.1.1.3. Andere voordelen en toekomstperspectieven

Het is duidelijk dat antibioticavoorschrijfgedrag bij acute hoest breder onderzocht is dan andere indicaties. In de literatuur vinden we echter nog twee andere (mogelijke) voordelen voor het gebruik van een CRP-POCT (tabel 2).

Populatie	Indicatie	Voordeel
Volwassenen (14)	Acute respiratoire infectie	Daling van het aantal verwijzingen voor radiografie van de thorax
COPD-patiënten (15)	Acute COPD-opstoot	Verminderd antibioticagebruik bij COPD-patiënten zonder slechtere COPD status (*in onderzoek*)

Tabel 2 - Andere voordelen en toekomstperspectieven

Verder moet onderzocht worden of er andere indicaties bestaan waarvoor een lage CRP-waarde een belangrijke uitsluitende waarde zou kunnen zijn. Hierbij horen bijvoorbeeld het uitsluiten van pyelonefritis, appendicitis, diverticulitis of cellulitis. Ook bij deze indicaties bestaat er een theoretisch voordeel voor het gebruik van een CRP-POCT. Deze indicaties zijn echter vooralsnog niet bewezen.

3.1.2. Barrières en facilitatoren

3.1.2.1. Barrières

Het implementeren van een nieuwe test brengt steeds moeilijkheden met zich mee. Huisartsen en klinische laboratoria ondervinden weerstand bij het implementeren van deze nieuwe test. Om deze weerstand zo goed mogelijk weg te werken is het noodzakelijk eerst alle factoren te kennen die de betrokkenen in België weerhoudt om een CRP-POCT te gebruiken. In het Verenigd Koninkrijk werden deze barrières reeds onderzocht (16). In tabel 3 worden de belangrijkste conclusies uit deze studie weergegeven.

Om deze barrières te overwinnen stelt het onderzoek voor om vier stappen te ondernemen. Ten eerste een duidelijke CRP-POCT guideline ontwikkelen die het gebruik hiervan verduidelijkt. Dit is ook het doel van deze thesis. Ten tweede het weerleggen van de foutieve interpretatie dat het om een belangrijke tijdsinvestering gaat voor huisartsen. Ten derde meer evidentie verzamelen over de klinische bruikbaarheid van de test op niveau van de individuele huisartsenpraktijk. En ten laatste een concrete financiering verzekeren om een correcte kwaliteitscontrole door klinische laboratoria te kunnen bewerkstelligen en de financiële barrière van huisartsen op te heffen.

Men kan de resultaten van het onderzoek in het Verendigd Koninkrijk niet zomaar extrapoleren naar ons land. Daarom werd gelijktijdig met dit thesisonderzoek een kwalitatief onderzoek gedaan door collega's Rilke Horemans en Sophie Pollentier om de facilitatoren en barrières in België te identificeren.

3.1.2.2. Facilitatoren

Gelukkig staan er tegenover de verschillende barrières een aantal facilitatoren die de implementatie van een CRP-POCT vergemakkelijken. Al deze factoren in combinatie met het aangetoonde nut en vermoedelijk positieve kosteneffectiviteit maakt dat het implementeren van de CRP-POCT een waardevolle onderneming is. Dit wordt bevestigd als we naar het buitenland kijken. In Nederland is deze implementering reeds gebeurd. Hier blijken huisartsen overtuigd van het nut en willen ze graag het gebruik van verschillende POCT'en waaronder CRP-POCT uitbreiden (17). In het Verenigd Koninkrijk is reeds onderzocht wat de implementatie voor huisartsen makkelijker zou maken (16). Deze facilitatoren zijn opgesomd in tabel 3.

Facilitatoren	Barrières
Vroeginterventie bij de huisarts	Kosten-efficiëntie met ondersteuning van correct gebruik en vermindering van overgebruik
Verminderd aantal verwijzingen	Gewoonteverandering
Implementatie in NICE-guidelines (OOK IN NHG)	Risico-verhoging voor de huisarts bij verminderd verwijzen en antibiotica-voorschrijfgedrag
Verminderde voorschriften van antibiotica	Inkomstenvermindering bij laboratoria door het niet-uitvoeren van CRP-testen
Verbeterde diagnostische zekerheid	Tijdsinvestering lijkt hoog te zijn voor huisartsen
Verbeterde beslissingsondersteuning specifiek bij twijfel	Hoge kosten voor het implementeren van de test
Verbeterde communicatie met patiënten	
Verbeterde toegang tot tests die geografische afstand doen verdwijnen	
Vroegtijdige gebruikers die evidentie blijven publiceren om breedschalige implementatie ondersteunt	
Actieve controle door laboratoria van de tests en de training van artsen	
Onderhoud van POC toestellen die bruikbaar zijn en blijven in de toekomst van klinische laboratoria	

Tabel 3 - Facilitatoren en barrières voor de implementatie van een CRP-POCT

Deze barrières en facilitatoren werden grotendeels bevestigd in een opvolgstudie (18). Deze studie uit Groot-Brittanië ging de visie van huisartsen na betreffende het gebruik van een CRP-POCT in de huisartsenpraktijk. Hieruit bleek dat de test volgende punten verbeterde: diagnostische zekerheid bij acute hoest, adequate behandeling, patiëntenverwachtingen naar antibiotica, patiënteneducatie en correct antibioticavoorschrijfgedrag.
Hiertegenover stonden barrières als: kost, tijdsinvestering, eenvoudige toegang tot het POCT-toestel en nadelige effecten op klinische workflow.
Een belangrijke bemerking hierbij is dat bij praktijken waar meer CRP-testen afgenomen werden er meestal één medewerker was die de test uitvoerde.

3.1.3. Het Nederlandse voorbeeld

Het uiteindelijke doel van deze thesis is het bereiken van een uniforme richtlijn voor het gebruik van een CRP-POCT in de huisartsenpraktijken in België. Een dergelijke richtlijn bestaat reeds in Nederland (3) en is daarom een interessant uitgangspunt voor een richtlijn in België. Een schematische samenvatting van deze richtlijn wordt in volgende kader weergegeven.

Doel: Het omschrijven van een procedure om de CRP-POCT op een kwalitatief hoogwaardige manier te introduceren in de huisartsenpraktijk.
Omschrijving: Het gebruik van een CRP-POCT wordt voorgesteld aan huisartsen die na een e-learning het toestel correct gebruiken. Hierbij zijn volgende punten van belang: zinvol gebruik, kwaliteit en financiering.
Zinvol gebruik: Het zinvol gebruik van een CRP-POCT wordt omschreven in de e-learning 'Acuut hoesten' op www.acutehoest.nl en belicht volgende punten.

i) Correcte indicaties
ii) Rationeel gebruik van CRP-POCT
iii) Interpretatie van de testuitslagen
iv) Praktische werkwijze in de dagelijkse praktijk
v) Adequate communicatieve vaardigheden

Kwaliteit van testapparatuur en -procedure: Naast het zinvol gebruik moet ook de kwaliteit van de testapparatuur en -procedure verzekerd worden. Hierbij worden volgende punten uitgebreider beschreven.

i) Kwaliteitsvolle apparatuur
ii) Bediening en onderhoud van testapparatuur
iii) Werkwijze en registratie van CRP-bepaling
iv) Een verkorte handleiding
v) Logboek voor service en onderhoud
vi) Logboek voor foutmelding bij testafname
vii) Problemen met foute testuitslagen
viii) ICT-systeem

Financiering:
Laboratoria kopen alle materiaal centraal in en worden per test betaald. Volgens afspraak werden de testen per tarief van CRP (€4.62) en voor het labo geldende orderkosten (€9.00) aan de zorgverzekeraar aangerekend. Deze inkomsten zijn ter dekking van:

- Apparatuur
- Persoonlijke inzet
- Geven van trainingen
- Uitvoeren van controlebezoeken

Huisartsen rekenden een dubbel bezoek aan als de consultatieduur langer was dan 20 minuten.

De Nederlandse richtlijn bestaat bijgevolg uit 3 belangrijke onderdelen die elk afzonderlijk beschreven worden. In deze thesis werd niet verder ingegaan op zinvol gebruik omdat dit deel gelijktijdig onderzocht werd door een collega thesisstudent.

3.2. Implementatie van de CRP-POCT

Tijdens de eerste vergadering op 23/03/2018 werd volgende probleemlijst opgesteld met de hulp van de eerder vernoemde partners.

1. Het ontbreekt huisartsen aan medisch-klinische kennis van het toestel.
2. Er zijn barrières die huisartsen weerhouden CRP-POCT te gebruiken.
3. Er bestaat geen wettelijk kader omtrent het gebruik van POCT in de huisartsenpraktijk.
4. Er is een nood aan een adequate kwaliteitscontrole van de test.
5. Er bestaat geen financieringsmodel voor het gebruik van de test.
6. Het is belangrijk de privacy van de patiënt te garanderen.
7. Er bestaat geen communicatie met klinische laboratoria in België.

Voor al deze problemen dient een adequate oplossing voorzien te worden vooraleer de test breed wordt geïmplementeerd in de Belgische huisartsenpraktijken. In deze thesis zal verder ingegaan worden op oplossingen voor de communicatie met het labo waarbij rekening gehouden wordt met de privacy van de patiënt, de kwaliteitscontrole en het financieringsmodel.

De andere punten werden verder uitgewerkt door collega-thesisstudenten in hun deel van het onderzoek.

3.2.1. Ontwikkeling van de ICT-connectiviteit

De ICT-connectiviteit werd verzekerd door een webapplicatie ontwikkeld door het AML. Hierbij werd voldaan aan de vooropgestelde eisen namelijk.

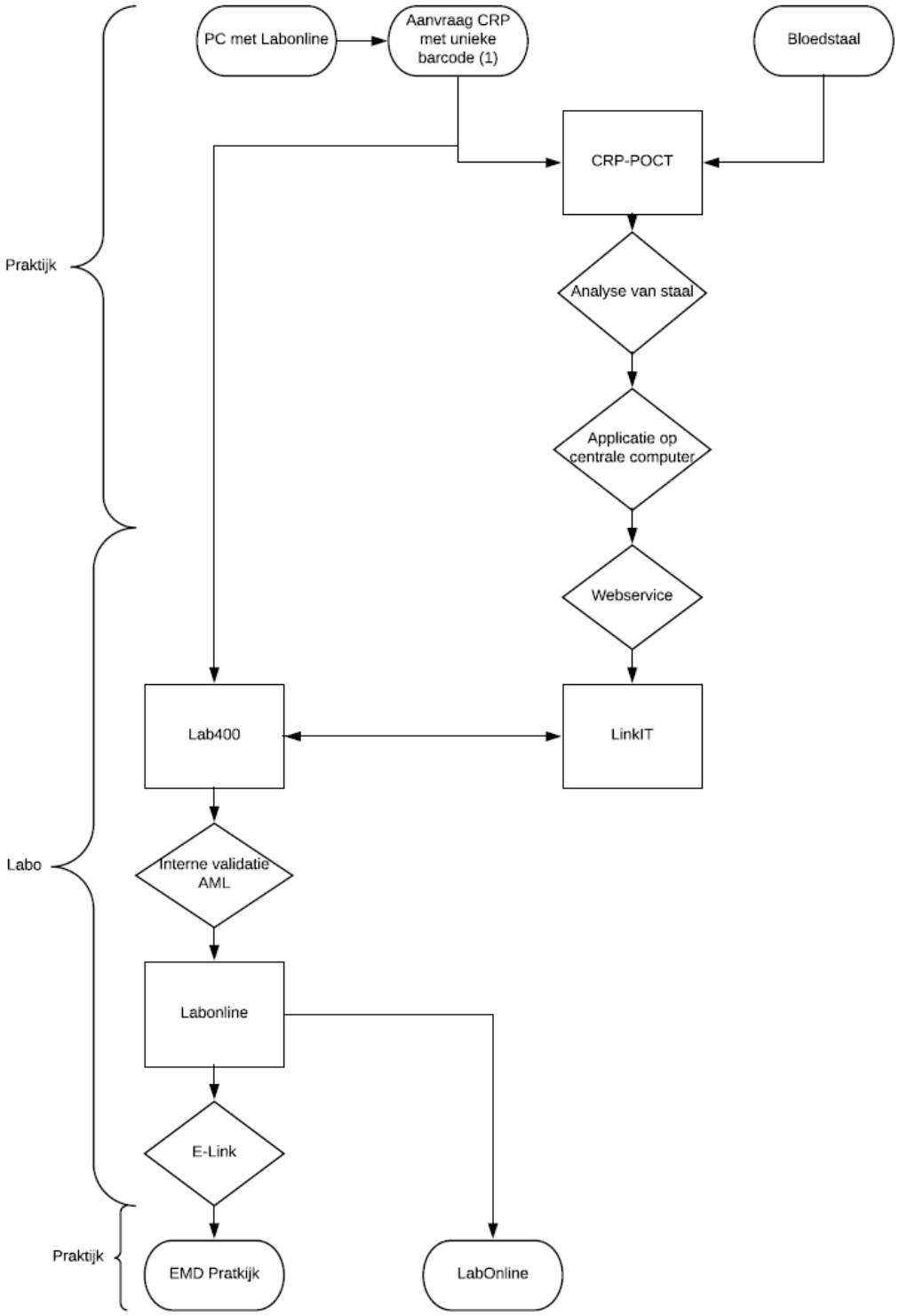
1) De privacy van de patiënt moet gegarandeerd worden
2) De patiënt moet geïdentificeerd kunnen worden door de zorgverleners en het labo
3) De operator van de test moet geïdentificeerd kunnen worden
4) De resultaten moeten onderhevig zijn aan controles om voldoende kwaliteitsvolle testen te kunnen verzekeren

Het gebruik van de applicatie verloopt zoals schematisch voorgesteld in figuur 1 in verschillende stappen. Ten eerste wordt een aanvraag gedaan via LabOnline, het ondersteunende medisch programma voor huisartsen van het AML. Aan deze aanvraag is een unieke barcode verbonden die de huisarts inscant met het CRP-POCT toestel. Via de aanvraag wordt aan iedere barcode zowel een verantwoordelijk arts als een patiënt gekoppeld.

Als het staal geanalyseerd is blijft dit in de buffer van het toestel. Wat hierop volgt werd nieuw ontwikkeld door het ICT-team van het AML. Op een centrale computer in de praktijk draait een service die verbinding maakt met het analyse toestel. Deze verbinding is gemaakt op basis van een socket De resultaten die binnenkomen worden door middel van een web service die draait op de servers van het labo geëncrypteerd doorgestuurd. Deze communicatie gebeurt door middel van het beveiligde https protocol op poort 443. De web service plaatst de resultaten in een database.

In het labo draait een tweede web service dewelke ook nieuw werd ontwikkeld. Deze web service leest de database uit en kan de koppeling maken tussen de online aanvraag en het ontvangen resultaat. Beide records bevatten namelijk de patiëntgegevens en het aanvraagnummer.

Na de interne validatie via de normale software gebruikt in het klinisch labo, namelijk LinkIT en Lab400, wordt het opnieuw via de normale kanalen aan de huisarts aangeboden. De huisarts kan bijgevolg de resultaten consulteren in het EMD en via LabOnline.



Figuur 1 - Schematische voorstelling ICT-systeem

3.2.2. Ingebruikneming van het toestel

Het toestel werd vlot in gebruik genomen. Eén probleem trad op bij het plaatsen van het toestel in huisartsenpraktijk Monnikenhof. Hier werd het toestel in een afgesloten kast geplaats omdat anders geen connectie gemaakt kon worden met de server van de praktijk. Hierdoor bestond de mogelijkheid van een te warm toestel bij gebruik. Om dit op te lossen werd de kast zoveel als mogelijk opengelaten en werd het toestel zoveel mogelijk afgezet waardoor de temperatuur lager bleef. Dit zorgde wel voor een langere tijd voor de test uitgevoerd kon worden.
In de andere praktijk werden geen problemen gemeld in verband met de ingebruikneming van het toestel.

De indicaties waarvoor patiënten geïncludeerd werden kan men onderverdelen als volgt (tabel 4).

Indicaties	Huisartsenpraktijk Monnikenhof	De Wijkpraktijk
Lage luchtweginfectie uitsluiten	9 patiënten	14 patiënten
Sinusitis/otitis uitsluiten	1 patiënt	2 patiënten
Erysipelas uitsluiten	1 patiënt	0 patiënten
Risico-inschatting acute buikpijn	2 patiënten	5 patiënten
Griepaal beeld	0 patiënten	4 patiënten
COPD/dyspnoe	0 patiënten	4 patiënten
Controle eerder afwijkende CRP	0 patiënten	2 patiënten
Onbekend	0 patiënten	2 patiënten
Totaal	**13 patiënten**	**33 patiënten**

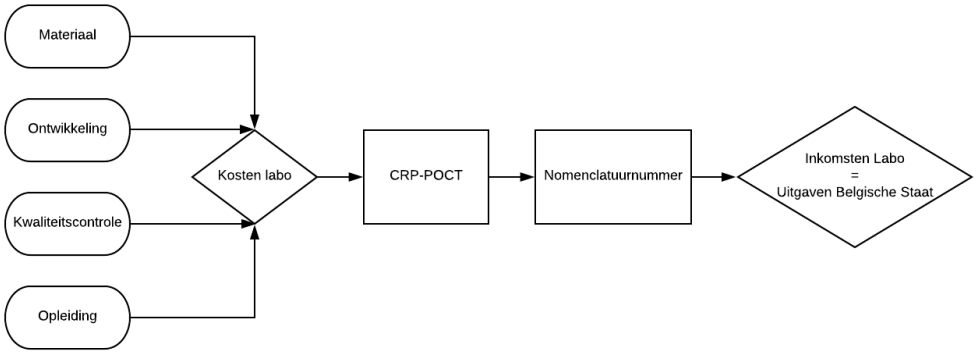
Tabel 4 - Indicaties van CRP-POCT

3.3. Kwaliteitscontrole van het toestel

Controle van het toestel verliep telkens correct en vlot. Er werd geen enkel controlestaal foutief bevonden.

3.4. Financieel model

Het financieel model dat werd ontwikkeld baseert zich op het model dat momenteel in gebruik is in Nederland (3). In dit model financiert het klinisch laboratorium alle kosten die betrekking hebben tot het gebruik van de test, met name de apparatuur en testcartridges, persoonlijke inzet, het geven van trainingen en de uitvoering van externe kwaliteitscontrole.
Deze uitgaven moet uiteraard gedragen kunnen worden op basis van een inkomen dat hiertegenover staat. Hiervoor brengt het klinisch laboratorium per uitgevoerde CRP-POCT een kost in rekening aan de zorgverzekeraar. Deze kost is gebaseerd op een nieuw te ontwikkelen nomenclatuurnummer dat specifiek zal instaan voor gebruik van CRP-POCT. Dit model waarbij het klinisch laboratorium alle kosten draagt en vervolgens per test een bedrag kan factureren aan de zorgverzekeraar met een specifiek nomenclatuurnummer wordt schematisch voorgesteld in figuur 2.



Figuur 2 - Financieel model

Dit model is ook in België valabel en lijkt daarom de meest voordehandliggende oplossing. Er dient echter voor zowel de klinische laboratoria als de Belgische Staat nagegaan te worden of dit model financieel haalbaar is. Voor de klinische laboratoria betekent dit dat zij geen verlies mogen maken. Voor de Belgische overheid betekent dit een zekere vorm van kosteneffectiviteit. Hiermee wordt bedoeld dat de kosten evenredig moeten zijn met de gezondheidswinst op populatieniveau. Hierbij moet ook rekening gehouden worden met de eventuele winst op andere kosten.
Een concrete berekening van kosten en inkomsten bleek vanwege de vele variabelen niet mogelijk voor noch de klinische laboratoria noch de Belgische overheid. Wel werd in de internationale literatuur enige informatie gevonden omtrent de kosteneffectiviteit van CRP-POCT in de huisartsenpraktijk.

Uit Groot-Brittannië komen hoopvolle resultaten (9). In de studie werd berekend wat een test ongeveer kost. Dit zette men tegenover een gereduceerde kost per vermeden antibioticavoorschrift. Bovendien werd er een verminderd relatief risico van luchtweginfecties per persoon per jaar beschreven. De resultaten uit deze studie doen vermoeden dat het implementeren van een CRP-POCT in een huisartsenpraktijk kostenbesparend zou kunnen zijn voor de gezondheidszorg. Ook in Nederland (10), Zweden en Noorwegen (13) wordt deze bevinding ondersteund door onderzoek. Verder onderzoek moet uitwijzen of deze besparingen ook in België van toepassing zijn.

Deze data werden mooi samengevat in een assessment van CRP-POCT'en dat momenteel nog in ontwikkeling is genaamd "*Draft Health Technology Assessment of C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care settings*". Samenvattend blijkt hieruit dat de implementatie van een CRP-POCT in de huisartsenpraktijk een belangrijke kost met zich meebrengt. Het blijft echter onduidelijk of deze implementatie kosteneffectief is met wel een duidelijk vermoeden van een positief effect.

3.5. Keuze van het toestel

Als toestel werd gekozen voor de Alere-Afinion 2 geproduceerd door Abott RDX. Deze keuze werd gebaseerd op eerder gepubliceerde resultaten (19). Hieruit bleek dat de Afinion 1 verkozen werd als één van de beste CRP-POCT toestellen, onder meer door de eenvoud van de pre-analytische stappen. Het is belangrijk in acht te nemen dat de Afinion-toestellen corrigeren voor een afwijkende hematocriet waarde. Daarnaast was het voor deze studie essentieel dat het toestel verbonden kan worden met een online systeem.
Er werden twee belangrijke problemen gemeld bij het toestel. Ten eerste kan er door het kleine bloedmonster van 1.5µl snel een stolling ontstaan waardoor meting niet meer mogelijk is. Ten tweede onderschat de Afinion 1 regelmatig de CRP-waarde met meer dan 10% waardoor eventueel belangrijke klinische fouten kunnen optreden. In een andere studie bleken deze afwijkende waarden voornamelijk voor te komen bij CRP-waardes >100mg/L (20). Bij hogere CRP-waarden is een exacte meting echter minder van belang gezien in de eerstelijn voornamelijk de uitsluitende waarde van belang is.
Samenvattend hebben de CRP-POC toestellen van Abott aangetoond dat ze accuraat zijn en gebruiksvriendelijk geacht dienen te worden (21).

4. Discussie

4.1. Literatuuronderzoek

Uit literatuuronderzoek blijkt samenvattend dat het gebruik van een CRP-POCT in een huisartsenpraktijk interessant is op verschillende vlakken. Hierbij moet bemerkt worden dat vooral het antibiotica-voorschrijfgedrag van artsen vermindert zonder effect op patiënten tevredenheid of -veiligheid (11). Hierdoor is het vermoedelijk ook financieel haalbaar voor de maatschappij (9).

Deze voordelen maken dat het integreren van een CRP-POCT toestel in de praktijk een haalbare onderneming zou moeten zijn in België. De implementering verloopt echter niet spontaan. De verschillende barrières en facilitatoren werden hierboven reeds vermeld (16).

4.2. Implementatie van de CRP-POCT

4.2.1. ICT-connectiviteit

Om aan de Belgische Wetgeving inzake laboratoria voor klinische biologie te voldoen dient een test op lichaamsstoffen onder toezicht te staan van een klinisch bioloog. Gezien een CRP-POCT inherent een test is die in perifere praktijken toegepast dient te worden bleek er een noodzaak aan snelle connectiviteit met het labo. Dit werd verwezenlijkt in samenwerking met het klinisch laboratorium AML. Deze connectiviteit voldoet aan 4 vooropgestelde kenmerken.

1) De privacy van de patiënt moet gegarandeerd worden
2) De patiënt moet geïdentificeerd kunnen worden door de zorgverleners en laboratorium
3) De operator van de test moet geïdentificeerd kunnen worden
4) De resultaten moeten onderhevig zijn aan controles om voldoende kwaliteitsvolle testen te kunnen verzekeren

Een eerste moeilijkheid is de middleware. Aangezien deze door het ICT team van het laboratorium AML ontwikkeld werd, is deze specifiek voor hun software. Andere klinische labo's kunnen echter gelijkaardige middleware ontwikkelen op voorwaarde dat deze ook aan dezelfde vereisten voldoet. Een tweede probleem situeert zich op het niveau van identificatie van de stalen. In deze studie werd gebruik gemaakt van barcodes om een staal toe te wijzen aan een individuele patiënt. Andere labo's werken echter met rijksregisternummers. Het Afinion-2 toestel laat toe om de identificatie ook manueel in te voeren. Op die manier kan een resultaat wel gekoppeld worden aan een patiënt, maar manuele invoering van een rijksregisternummer kan leiden tot een grotere foutenmarge.

Deze problemen zijn beide specifiek aan een klinisch laboratorium en kunnen daarom best door het laboratorium zelf verholpen worden.

Daarnaast zijn er nog enkele voorwaarden verbonden aan het ontwikkelde ICT-systeem zelf. Het programma moet immers geïnstalleerd zijn op een Windows-computer en deze computer moet bovendien tijdens het gebruik van de CRP-POCT continu draaien. Deze voorwaarden stellen in de meeste huisartsenpraktijken geen problemen, maar men dient er wel aandachtig voor te zijn.

4.2.2. Ingebruikneming

Om het toestel in gebruik te nemen moet aan enkele voorwaarden voldaan worden.

1. Het toestel en de ICT-ondersteuning moet correct geïnstalleerd worden in de huisartsenpraktijk.
2. Er moet een POCT-verantwoordelijke aangesteld worden binnen de praktijk die voldoende opleiding heeft genoten om het toestel correct te gebruiken.
3. Er moet een voldoende kwaliteitscontrole voorzien worden.

Voor de installatie van het Afinion-2 toestel deden we in deze studie een beroep op een vertegenwoordiger van de productontwikkelaar en een vertegenwoordiger van het klinisch labo AML. In de toekomst lijkt het echter logisch om ook de installatie van het toestel te laten gebeuren door de POCT-verantwoordelijke van het klinisch labo. De toestellen zullen in het voorgestelde protocol immers eigendom zijn van de klinische laboratoria en bovendien zal het ICT-systeem instaan voor de communicatie met het klinisch laboratorium.
Elke arts en medewerker van de huisartsenpraktijk die de test gebruikt dient een e-learning te doorlopen. Bovendien moet er een POCT-verantwoordelijke aangesteld worden binnen de praktijk. Dit werd verder uitgeklaard door een collega thesisstudent dr. Jannick Mingneau.
Ten laatste moet ook een voldoende kwaliteitscontrole voorzien worden. Dit werd eerder reeds uitgebreider beschreven.

4.3. Kwaliteitscontrole van het toestel

Kwaliteitscontrole is noodzakelijk om hoogwaardige patiëntenzorg te leveren. Zowel arts als patiënt moeten erop kunnen vertrouwen dat het toestel correcte waarden weergeeft binnen een aanvaardbaar betrouwbaarheidsinterval. Uit onderzoek blijkt dat het Afinion-2 toestel aan deze voorwaarde kan voldoen (19). Bovendien is controle door een klinisch labo een wettelijke voorwaarde voor het uitvoeren van klinische laboratoriumtesten.
Fouten kunnen zich op verschillende niveaus voordoen.

1. Een probleem met de gebruikte cartridges
2. Een probleem met het toestel

Om de foutenlast zo klein mogelijk te houden moeten voldoende controles uitgevoerd worden. In eerste instantie dient er een interne controle te gebeuren door de POCT-verantwoordelijke van de praktijk. Hij of zij doet minimaal één keer per maand een controletest en bovendien telkens wanneer een nieuw lot cartridges in gebruik genomen wordt. Deze POCT-verantwoordelijke moet voldoende opgeleid zijn.
Bovenop de interne controle is het noodzakelijk een externe controle uit te voeren. Deze controle wordt uitgevoerd door het klinisch labo. De frequentie van de externe controle wordt arbitrair gekozen op 6 maanden. Hierbij wordt gekeken naar plaatsing en kalibratie, de logboeken en algemeen gebruik van het toestel. Na implementatie zal het mogelijk zijn dit interval van 6 maanden te evalueren.

Indien bij één van de controles een fout wordt vastgesteld, zij het een foutief resultaat of zij het een fout in het gebruik van het toestel, is het de verantwoordelijkheid van het klinische labo om het gebruik van het toestel onmiddellijk te verbieden. Dit verbod moet gelden tot het probleem opgelost wordt en een correcte controletest kan worden uitgevoerd. Bovendien dient een verbod ook opgelegd te worden wanneer de interne controle niet binnen de vooropgestelde termijn gebeurt.

Een belangrijk probleem dat zich stelt is de wettelijk vastgelegde verantwoordelijkheid van de klinisch bioloog. Zij zijn immers bij een klassieke laboratoriumtest verantwoordelijk voor de accuraatheid van de test. Deze verantwoordelijkheid kan in het geval van POCT'en niet toegewezen worden aan de klinisch bioloog. De volledige verantwoordelijkheid van iedere individuele test dient daarom te rusten op de huisarts die te test uitvoert of laat uitvoeren door een medewerker. Het is echter de verantwoordelijkheid van het klinisch labo en de POCT-verantwoordelijke om de kwaliteit van het materiaal, zowel de cartridges als de analyzer, te verzekeren. M.a.w. is het laboratorium verantwoordelijk voor de kwaliteitscontroles, maar de huisarts voor de individuele test. Om hieraan te voldoen dient de desbetreffende wettekst aangepast te worden.

4.4. Financieel model

Eén van de belangrijkste barrières blijkt het financiële aspect. Momenteel bestaat in België geen financieel model om dit te verwezenlijken. De meest logische oplossing lijkt het voorbeeld van onze Noorderburen te volgen. Hierbij staat het klinisch laboratorium in voor het dragen van alle kosten dewelke ze door middel van een nomenclatuurnummer aanrekenen aan de mutualiteit.
Deze kosten zouden zij kunnen recupereren aan de hand van een specifiek en nieuw nomenclatuurnummer. In tegenstelling tot een standaard klinisch biologisch onderzoek waarbij meerdere testen tegelijk uitgevoerd worden is, wordt bij een POCT slechts één onderzoek uitgevoerd. Om deze reden is een forfaitaire regeling geen optimale oplossing. Als alternatief voorstel zou er een nieuw nomenclatuurnummer ontwikkeld moeten worden. Dit nomenclatuurnummer kan het klinisch laboratorium vervolgens voor 100% aan de mutualiteiten aanrekenen.
Daartegenover stelt het klinisch laboratorium zich verantwoordelijk voor het gebruik van het toestel. Het laboratorium staat daarbij in voor de aankoop en levering van zowel het toestel als levering aan huisartsenpraktijken. Verder zijn zij ook verantwoordelijk voor de externe controle van het toestel en het gebruik ervan. Hiervoor voorzien zij het toestel, de cartridges, kwaliteitscontrole, opleiding en ondersteuning van de huisartsen en hun medewerkers.

Om uit te rekenen wat een realistische kost voor het nomenclatuurnummer en bijgevolg de maatschappij zou zijn werd getracht de kosten op te splitsen en vervolgens te schatten. Dit is jammerlijk niet gelukt naar aanleiding van een veelheid aan variabelen zoals personeelskosten, onderhoudskosten, huisartsen per CRP-POCT toestel.
Om hier toch een grootteorde van bedrag weer te geven werd de buitenlandse literatuur doorzocht. Hieruit blijkt dat een kost van om en bij de €15 per test realistisch is. In Nederland is de totale prijs van een CRP-POCT immers €13.62 (3). Om een definitieve economische evaluatie te kunnen maken zal na de implementatie een nieuw onderzoek moeten gestart worden.

Deze kosten worden in de buitenlandse literatuur (9) (10) wel gerelativeerd door hiertegenover een vermindering van het aantal antibioticavoorschriften te plaatsen. Hieruit blijkt een mogelijke positieve kosteneffectiviteit zoals eerder in deze thesis werd beschreven. Ook dit zal echter pas na effectieve implementatie concreet onderzocht kunnen worden.

4.5. Voorstel tot gebruiksrichtlijn

De Nederlandse gebruiksrichtlijn waarvan de belangrijkste punten eerder werden beschreven kan niet volledig overgenomen worden naar de Belgische praktijk vanwege de verschillen in zorgorganisatie. De algemene opbouw kan echter wel worden gebruikt. Daarom is het volgende voorstel gebaseerd op dat uit Nederland (3). Het voorstel tot gebruiksrichtlijn wordt samengevat in onderstaande kader.

Doel: Het omschrijven van een procedure om de CRP-POCT op een kwalitatief hoogwaardige manier te introduceren in de huisartsenpraktijk in België.

Omschrijving: Volgend gebruiksprotocol kan gebruikt worden door huisartsen en hun medewerkers om in de dagelijkse praktijk correct gebruik te maken van een CRP-POCT toestel. Hierbij zullen volgende punten aangehaald worden.

1. Zinvol gebruik van de CRP-POCT
2. Kwaliteit van testapparatuur en testprocedure
3. Voorstel tot financieringsmodel

Zinvol gebruik:

i) Correcte indicaties
ii) Rationeel gebruik van CRP-POCT
iii) Interpretatie van de testuitslagen
iv) Praktische werkwijze in de dagelijkse praktijk
v) Adequate communicatieve vaardigheden

Dit deel van het onderzoek werd toegewezen aan collega thesis-student Jannick Mingneau en valt bijgevolg buiten het bestek van dit onderzoek.

Kwaliteit van testapparatuur en -procedure:
Om een kwaliteitsvolle zorg door middel van een CRP-POCT te leveren dient de test correcte waarden te leveren. Om dit te garanderen moet voldaan zijn aan elk van volgende voorwaarden.

i) Er moet gebruik gemaakt worden van een kwaliteitsvol toestel
Er zijn verschillende toestellen op de markt die voldoen aan de kwaliteitseisen van dit protocol. Het toestel dat in het onderzoek gebruikt werd is het Afinion-2 toestel geproduceerd door Abott RDX. Dit toestel is bovendien zeer gebruiksvriendelijk.
Zowel het toestel als het ICT-systeem worden geïnstalleerd in de praktijk door de POCT-verantwoordelijke van het klinisch labo.

ii) Het toestel moet onderhevig zijn aan regelmatige kwaliteitscontrole

De kwaliteitscontrole van het toestel gebeurt op twee verschillende manieren. Ten eerste wordt het toestel in de huisartsenpraktijk intern gecontroleerd door een aangestelde POCT-verantwoordelijke. Deze verantwoordelijke staat in voor het uitvoeren van een controletest die minstens éénmaal per maand en daarbovenop bij elk nieuw lot van testcartridges dient te gebeuren. Deze controle dient uitgevoerd te worden zoals eerder beschreven.
Ten tweede dient een externe controle te gebeuren éénmaal per zes maanden. Hiervoor staat de POCT-verantwoordelijke van het externe klinisch laboratorium garant. Deze verantwoordelijke kijkt toe op het correct gebruik, de correcte plaatsing en de adequate rapportering van testuitslagen door de huisartsen en hun medewerkers.
Wanneer bij één van de bovenstaande controles een fout wordt opgemerkt wordt het gebruik van het toestel verboden totdat opnieuw aan alle voorwaarden voor kwaliteitsvol gebruik van het toestel voldaan wordt.
Bovendien wordt het gebruik van de CRP-POCT ook verboden wanneer één van beide kwaliteitscontroles niet tijdig gebeurt.
Indien aan alle bovengenoemde kwaliteitscontroles voldaan wordt kan men zich ervan verzekeren kwaliteitsvolle zorg te leveren.

iii) Werkwijze en registratie van CRP-bepaling

Het gebruik van het Afinion-2 toestel van Abott RDX in samenwerking met de ICT-connectiviteit gebeurt als volgt. Ten eerste wordt een online aanvraag voor een CRP-test gemaakt via labonline met een unieke barcode door de arts. Vervolgens wordt lege artis een vingerprik uitgevoerd bij de patiënt. Het bekomen capillair bloed wordt opgezogen in een CRP-cartridge geleverd door Abott RDX. Deze cartridge wordt vervolgens in het toestel geplaatst waarna de test uitgevoerd wordt. Na enkele minuten kijkt de arts het resultaat na en scant de unieke barcode in waardoor de ICT-verbinding in gang treedt.

iv) ICT-systeem

Het ICT-systeem is éénvoudig in gebruik. Het programma wordt geïnstalleerd op een centrale computer in de huisartsenpraktijk. Dit gebeurt door de POCT-verantwoordelijke van het klinisch labo. Deze computer moet continu aanstaan en in verbinding staan met het netwerk.
Om de communicatie met het klinisch labo tot stand te brengen dient de gebruiker eerst een online aanvraag te maken met een unieke code voor de patiënt . Hiervoor kan ofwel een rijksregisternummer ofwel een barcode gebruikt worden. Wanneer de CRP-test uitgevoerd is, voert de gebruiker de unieke code van de patiënt in of scant hij de barcode in. Hierdoor ontstaat er een automatische verbinding met het klinisch labo waar het resultaat gevalideerd kan worden en tenslotte elektronisch verstuurd kan worden naar het EMD van de gebruiker.

v) Een verkorte handleiding

Deze handleiding werd beschreven in het onderzoek van Jannick Mingneau.

vi) Logboek voor service en onderhoud

Bij het toestel dient een logboek aanwezig te zijn waarop wordt genoteerd wanneer het toestel onderhouden is geweest. Hierbij wordt zowel de datum genoteerd als de persoon die het onderhoud gedaan heeft. De problemen die gesteld en eventueel opgelost werden worden hierbij ook genoteerd.

vii) Logboek voor foutmelding bij testafname

In een volledig separaat logboek worden alle foutmeldingen genoteerd. Hierin wordt datum en uur genoteerd alsook de gebruiker en de code van de melding.

viii) Problemen met foute testuitslagen
Bij elke foutieve testuitslag dient het gebruik van het toestel verboden te worden door de POCT-verantwoordelijke van het klinisch labo totdat het oorzakelijke probleem geïdentificeerd kan worden en opgelost is. Hierna dient de POCT-verantwoordelijke opnieuw uitdrukkelijk toestemming te geven om het gebruik van de CRP-POCT toestellen opnieuw te starten.

Voorstel tot financieringsmodel:
De financiële middelen die nodig zijn voor de implementering van deze test in de dagelijkse praktijk worden gedragen door de klinische laboratoria. Zij staan in voor alle kosten met betrekking tot:

- Apparatuur en testcartridges
- Persoonlijke inzet
- Geven van trainingen
- Uitvoeren van controlebezoeken

Om deze kosten te kunnen dekken krijgen de klinische laboratoria een nomenclatuurnummer toegewezen waarmee zij in staat zullen zijn een vast geïndexeerd bedrag aan te rekenen aan de zorgverzekeraar van de patiënt. De kost van dit nomenclatuurnummer zal om en bij de €15 moeten bedragen om het voor de klinische laboratoria financieel interessant te maken.

5. Conclusie

CRP-POCT blijkt een klinische meerwaarde te bieden in de huisartsenpraktijk. Het is daarom interessant om dit onderzoek breed te implementeren de Belgische eerstelijnsgezondheidszorg. Het ontbreekt huisartsen en hun medewerkers momenteel echter aan een concreet gebruikskader. Om hieraan tegemoet te komen werd in deze thesis een gebruiksrichtlijn CRP-POCT opgesteld om huisartsen en hun medewerkers een leidraad te geven in het gebruik van de nieuwe POCT.

6. Referenties

1. Schols AMR, Dinant G, Hopstaken R. International definition of a point-of-care test in family practice : a modified e-Delphi procedure. 2018;35(4):475–80.
2. Hopstaken R, Kleinveld H, Balen J, Krabbe J. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. 2015;1–18.
3. Hopstaken R, Verdijk N, Van Den Broek N, Verspaandonk K, Meulepas M, Helder C, et al. CRP-sneltest in de dagelijkse praktijk. Huisarts Wet. 2012;55(9):388–92.
4. Jones CHD, Howick J, Roberts NW, Price CP, Heneghan C, Plüddemann A, et al. Primary care clinicians ' attitudes towards point-of-care blood testing : a systematic review of qualitative studies. 2013;
5. Hardy V, Thompson M, Keppel GA, Alto W, Dirac MA, Neher J, et al. Qualitative study of primary care clinicians' views on point-of-care testing for C-reactive protein for acute respiratory tract infections in family medicine. BMJ Open. 2017;7(1):1–6.
6. Verbakel JY, Turner PJ, Thompson MJ, Plüddemann A, Price CP, Shinkins B, et al. Common evidence gaps in point-of-care diagnostic test evaluation : a review of horizon scan reports. 2017;2008:1–9.
7. Rosis S De, Seghieri C. Basic ICT adoption and use by general practitioners : an analysis of primary care systems in 31 European countries. 2015;1–16.
8. Kleinveld H, Raijmakers M, Vermeer H, Oosterhuis W. Visiedocument NVKC Point-of-care testen in de eerste lijn.
9. Hunter R. Cost-Effectiveness of Point-of-Care C-Reactive Protein Tests for Respiratory Tract Infection in Primary Care in England. Adv Ther. 2015;32(1):69–85.
10. Cals JWL, Ament AJHA, Hood K, Butler CC, Hopstaken RM, Wassink GF, et al. C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. J Eval Clin Pract [Internet]. 2011;17(6):1059–69. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2753.2010.01472.x
11. Verbakel JY, Lee JJ, Goyder C, Tan PS, Ananthakumar T, Turner PJ, et al. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care : a systematic review and meta-analysis. 2019;
12. Verbakel JY, Lemiengre MB, Burghgraeve T De, Sutter A De, Aertgeerts B, Shinkins B, et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP : a cluster randomised trial. BMC Med [Internet]. 2016;1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0679-2
13. Oppong R, Jit M, Smith RD, Butler CC, Melbye H, Mölstad S, et al. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions. Br J Gen Pract. 2013;63(612):465–71.
14. Andreeva E, Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: An open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. BMC Fam Pract. 2014;15(1):1–9.
15. Bates J, Francis NA, White P, Gillespie D, Thomas-jones E, Breen R, et al. General practitioner use of a C-reactive protein point-of-care test to help target antibiotic prescribing in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the PACE study): study protocol for a randomised controlled trial. 2017;1–15.
16. Huddy JR, Ni MZ, Barlow J, Majeed A, Hanna GB. Point-of-care C reactive protein for the diagnosis of lower respiratory tract infection in NHS primary care : a qualitative study of barriers and facilitators to adoption. 2016;1–9.
17. Cals JWL, Schols AMR, Weert HCPM Van, Stevens F, Zeijen CGIP, Holtman G, et al. Sneltesten in de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;1–7.
18. Eley CV, Sharma A, Lecky DM, Lee H, Ann C, Mcnulty M. Qualitative study to explore the views of general practice staff on the use of point-of-care C reactive protein testing for the management of lower respiratory tract infections in routine general practice in England.

2018;1–12.
19. Brouwer N, Pelt J Van. Clinica Chimica Acta Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. Clin Chim Acta [Internet]. 2015;439:195–201. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.028
20. Minnaard MC, Pol AC Van De, Broekhuizen BDL, Verheij TJM, Hopstaken RM, Delft S Van, et al. Analytical performance , agreement and user- friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. 2013;5513.
21. Crp POC, Crp M, Cobas R, Crp POC, Cobas R. Analytical accuracy and user- friendliness of the A fi nion point-of-care CRP test. 2014;67(1):83–6.

7. Bijlagen

7.1. Goedkeuring Ethische Commissie

Leuven, 17 oktober 2018

Ethische Commissie
Onderzoek UZ/KU Leuven
Herestraat 49
B 3000 Leuven (Belgium)
Tel +32 16 34 86 00
website: www.uzleuven.be/ec/onderzoek
e-mail : ec@uzleuven.be

prof. dr. Jan Verbakel

Ons kenmerk:	EudraCT-nr:	Belg. Regnr:
S61536		

mp004531 Ontwikkeling van een protocol rondom het implementeren van een CRP-sneltest (point-of-care test) in de dagelijkse huisartsenpraktijk.

Geachte Collega,

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven heeft vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 24 september 2018.

De EC heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De EC wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. de EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. De EC verwijst tevens naar de EU Verordening 2016/679 (Algemene Verordening Gegevensbescherming inzake de bescherming van persoonsgegevens) en de Belgische Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt.

Dit project valt niet onder het toepassingsgebied van de wet van 7/5/2004.

Dit gunstig advies betreft:

Protocol:
version dd 09-10-2018
Informatie en toestemmingsformulier:
ICF : versie ontvangen dd 14/10/2018 NI
Investigator's brochure/wetenschappelijke bijsluiter:
informatie over device
Bewijs van "no-fault" verzekering:
valid 01/01/2018 - 31/12/2018

Site information:
Huisartsenpraktijk Monnikenhof Dorpstraat 59 - 2040 Berendrecht
Huisartsenpraktijk 't hof Molenveld 15 -3580 Beringen

De EC bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De EC bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Een ledenlijst wordt bijgevoegd.

Aandachtspunten: (indien van toepassing)

De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

*Indien er een **Clinical Trial Agreement** is, kan de studie in ons centrum pas aangevat worden wanneer dit Clinical Trial Agreement goedgekeurd en ondertekend is door de gedelegeerde bestuurder van UZ Leuven (en/of desgevallend door bevoegde vertegenwoordiger(s) van KU Leuven Research & Development).*

Studies met geneesmiddelen en sommige studies met "medische hulpmiddelen" dienen door de opdrachtgever aangemeld te worden bij het FAGG.

Studies met geneesmiddelen mogen slechts aanvangen op voorwaarde dat de minister (FAGG) geen bezwaren heeft kenbaar gemaakt binnen de wettelijke termijnen zoals beschreven in art.13 van de Belgische wet van 7/5/2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Voor bepaalde studies met medische hulpmiddelen gelden eveneens wettelijke termijnen (zie KB van 17/3/2009). Voor meer informatie hieromtrent verwijzen we naar de website van het FAGG www.fagg-afmps.be.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van de EC ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Gelieve ook rekening te houden met de regelgeving van het ziekenhuis betreffende weefselbeheer en met de beschikkingen van de wet van 19 december 2008.

Dit gunstig advies van de EC houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient U, als betrokken hoofdonderzoeker, erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz..

Gelieve ons mee te delen indien een studie niet wordt aangevat of wanneer ze wordt afgesloten of vroegtijdig onderbroken (met opgave van reden).

Gelieve tenslotte het (vroegtijdige of geplande) stopzetten van een studie binnen de

door de wet vastgestelde termijnen mee te delen en binnen het jaar na stopzetting een ***Clinical Study Report*** *aan de EC te bezorgen.*

Graag wensen we er u op attent te maken dat de EC bij een volgende indiening van dezelfde opdrachtgever, verwacht dat er ab initio rekening gehouden wordt met de initiële opmerkingen van de EC.

Met vriendelijke groet,



Prof. Dr. Minne Casteels
Voorzitter
EC Onderzoek UZ/KU Leuven

Ledenlijst/Samenstelling van de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven op 24 september 2018 (datum van de laatste bespreking van het dossier):

Voorzitter	prof. dr. Maria-Reinhilde Casteels	Clinical Pharmacology
Vice-voorzitter	prof. dr. Dominique Bullens	Paediatrics
	De heer Jean-Jacques Derèze	Medical Legislation
	De heer Kristof Muylaert	Nurse
	Mevr. Godelieve Goossens	Nurse
	Mevr. Hélène De Somer	Nurse
	apr. J.R. Thomas	Clinical Pharmacology
	apr. Stefanie Goris	Pharmacist
	dr. Anne Smits	Paediatrics
	dr. José Thomas	Medical Oncology
	dr. Lut De Groote	General Practitioner
	prof. Ben Van Calster	Statistics
	prof. Pascal Borry	Ethics
	prof. dr. Gregor Verhoef	Haematology
	prof. dr. Jan Verhaegen	Laboratory Medicine
	prof. dr. Jan de Hoon	Clinical Pharmacology
	prof. dr. Karin Sipido	Experimental Cardiology
	prof. dr. Maria Schetz	Intensive care
	prof. dr. Simon Brumagne	Physiotherapy
	prof. dr. Xavier Bossuyt	Immunology
	prof. dr. em. Raymond Verhaeghe	Cardiology

7.2. Goedgekeurd studieprotocol

Studie protocol

Ontwikkeling van een protocol rondom het implementeren van een CRP-sneltest (point-of- care test) in de dagelijkse huisartsenpraktijk

Onderzoekspartners:

1. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven, (Prof. Dr. Verbakel Jan).

Acute ziekte is een van de meest voorkomende problemen bij patiënten die een arts raadplegen. Ernstige infecties bij patiënten, zoals sepsis, meningitis, pneumonie, pyelonefritis, osteomyelitis en cellulitis, zijn zeldzaam, maar hun impact is erg groot (morbiditeit, mortaliteit en inductie van angst bij patienten en defensief gedrag bij artsen). Het tijdig herkennen en op het gepaste moment doorverwijzen van ernstige infecties naar de 2de lijn is primordiaal om complicaties met de daaraan gekoppelde mortaliteit te voorkomen. Om acuut zieke patienten beter te kunnen helpen is er reeds uitgebreid onderzoek gedaan naar een CRP-POCT (=point-of-care test).De term point-of-care testing (POCT) verwijst naar een diagnostische test bij de patiënt of in de buurt van de patiënt. CRP is een afkorting voor C-reactive proteïne dewelke een goede marker is voor ernst van een acute infectieziekte.
Het verschil tussen een klassiek labo-onderzoek en een POCT bestaat erin dat een specimen (vb: bloed) niet naar een centraal laboratorium vervoerd moet worden om het te laten onderzoeken zoals momenteel nog gebruikelijk is. Om deze test in de huisartsenpraktijk te integreren moeten er duidelijke afspraken worden gemaakt en moet er een duidelijk protocol ontwikkeld worden waarmee alle betrokken partijen (klinisch biologen in het centraal labo, huisartsen, praktijkmedewerkers,...) vertrouwd zijn om zo een optimale, veilige en correcte zorg te kunnen toepassen voor alle patiënten.
Deze studie bouwt verder op reeds verricht onderzoek omtrent de CRP-POCT, met als doel het ontwikkelen van een protocol rondom het integreren en implementeren van deze POCT in de algemene huisartsenpraktijk.

De onderzoeksvraag is:

1. Kan er een protocol ontwikkeld worden waarmee huisartsen en hun medewerkers, waaronder klinisch biologen, verpleging en praktijkassistenten, een CRP-POCT in de dagdagelijkse praktijk op een veilige en correcte manier kunnen gebruiken om zo een betere zorg te kunnen bieden aan patiënten?

Deze onderzoeksvraag houdt enkele deelvragen in die niet gelimiteerd zijn tot onder andere:

1. Materiaal:
    a. Hoe wordt een dergelijke machine onderhouden?
    b. Wie onderhoudt een dergelijke machine?
    c. Hoe worden de resultaten gevalideerd, traceerbaar gemaakt en gekoppeld aan het elektronisch medisch dossier?
2. Menselijk:
    a. Hoe wordt het gebruik van deze machine aangeleerd?

    b. Wie voert de testen uit en welke training is vereist?
    c. Hoe wordt de kennis over deze machine getest?
3. Kwaliteitscontrole
    a. Om een veilig en correct gebruik van het toestel te vrijwaren dient regelmatig een kwaliteitscontrole uitgevoerd te worden.
    b. Hoe gaat men na of de testen in overeenstemming met bestaande richtlijnen of evidence based gebruikt worden?

Deze vragen zullen elk afzonderlijk aan bod komen.
Hiervoor zullen we in een eerste stap overleggen met het klinisch labo AML te Antwerpen om enkele pijnpunten te specifiëren en deze stuk voor stuk op te lossen.

Uitkomstmaten:
Een implementatieprotocol omtrent een CRP-POCT in de dagdagelijkse huisartsenpraktijk.

Studieverloop:
Er zal in 2 huisartsenpraktijken in Vlaanderen één POC CRP toestel per praktijk geplaatst worden met de ondersteuning van het klinisch labo.
Wij willen eerste instantie samenzitten met het klinisch labo (AML) en de productontwikkelaar van de CRP-POCT's (Alere) om zowel de mogelijkheden als de valkuilen te bespreken rond de implementatie van CRP-POCT in de huisartsenpraktijk. Dit overleg heeft reeds plaatsgevonden op 29/03/2018 in het ACHG te Leuven.
Uit dit overleg kwamen een aantal uitdagingen naar voren.

Eén uitdaging is het ICT-systeem waarbij de uitslag automatisch naar het Labo zal gestuurd worden en achteraf terug in het EMD-systeem van de huisarts moet terechtkomen. Hierbij moeten enkele belangrijke punten in acht genomen worden:

- De privacy van de patiënt moet gegarandeerd worden.
- De patiënt moet geïdentificeerd kunnen worden.
- De "operator" (=persoon die de test uitvoert) moet geïdentificeerd kunnen worden.
- De uitslagen moeten getest kunnen worden om zo voldoende kwaliteit van zorg te garanderen.

Dit systeem bestaat momenteel niet in België. Om dit op punt te stellen moet in overleg met een huisartsenpraktijk en klinische labo's een pilootproject op poten gezet worden. Als deze connectie éénmaal werkt, bestaat er een proof of concept en kan deze dus verder uitgerold worden naar andere praktijken.
Om dit systeem op poten te zetten zal dit pilootproject plaatsvinden in Huisartsenpraktijk Monnikenhof te Berendrecht en De Wijkpraktijk in Antwerpen. Hierbij zal nauwe samenwerking nodig zijn tussen het Labo, enkele ICT'ers en een verantwoordelijke van de huisartsenpraktijken (Dr. Ryssens Tim en Prof. Ann Van den Bruel).

Een tweede probleem stelt zich in wie zich verantwoordelijk moet stellen zowel in de praktijk als in het Labo om de kwaliteit van de testen en dus de zorg voor de patiënten te waarborgen. Hiervoor zal een duidelijk protocol geschreven worden waarbij deze functies van POCT-coördinator bepaald worden. Om deze protocollen in praktijk uit te testen zal in 2 huisartsenpraktijken in Vlaanderen een Alere-Afinion machine geplaatst worden. Hier zullen we enkele CRP-sneltesten voor moeten uitvoeren. Taken van deze coördinatoren zullen zijn: het onderhoud, kwaliteitscontrole, problem-shooting,...

Een derde taak zien we in het opleiden van de personen die de testen zullen uitvoeren in de dagelijkse praktijk. Hieromtrent zal een éénduidige opleidingsmodule gemaakt worden.

Dit alles vergt in de eerste plaats een grondige studie van het wettelijke kader rond het gebruik van POCT in Vlaanderen, verder gaan wij kennis moeten nemen van het technisch aspect van en rond het toestel. Wij hopen hierbij wij nauw samen te kunnen werken met het klinisch labo en Alere om stap voor stap de onderzoeksvragen te beantwoorden.

Om kort samen te vatten bestaat het protocol uit 2 delen:
Deel 1: De ICT-connectiviteit met het labo (AML) en het medisch dossier. Hiervoor heeft het

AML een programma ontwikkeld dat nog in de praktijk getest moet worden. Hierbij verzekeren ze zowel de privacy als de kwaliteitscontrole van het toestel. Dit pilootproject zal plaatsvinden in 2 praktijken en niet 1 praktijk zoals eerst vooropgesteld, namelijk Huisartsenpraktijk Monnikenhof en daarnaast ook nog in 'De Wijkpraktijk, Paleisstraat 104, 2018 Antwerpen' onder toezicht van prof. Dr. Ann Van den Bruel.

Deel 2: De ontwikkeling van een online opleidingsmodule worden ontwikkeld voor gebruikers van het toestel om de kwaliteit van het gebruik van dit toestel te garanderen.

Het uiteindelijke doel is hiervan een synthese te maken die makkelijk bruikbaar is in de dagelijkse praktijk.

Onderzoekers:
Prof. dr. Verbakel Jan (Promotor verbonden aan het ACHG - Academisch centrum Huisartsgeneeskunde)
Dr. Ryssens Tim (Masterstudent - Thesis)
Dr. Mingneau Jannick (Masterstudent - Thesis)

Gevaren van de studie:
Deze studie maakt gebruik van menselijk materiaal (i.e. bloed) dat zal worden bemachtigd door middel van een vingerprik. Het bloed zal enkel gebruikt worden als materiaal om een CRP-POCT af te nemen. De concrete uitslagen van deze CRP-POCT's zullen echter niet in de studie opgenomen worden.

7.3. Informed Consent

Informed consent

Titel studie: Ontwikkeling van een protocol rondom het implementeren van een CRP-sneltest (point-of- care test) in de dagelijkse huisartsenpraktijk Opdrachtgever: ACHG, Kapucijnenvoer 33 -Blok J – bus 7001, 3000 Leuven Comité voor Medische Ethiek: Ethisch Comité KU Leuven Arts-onderzoekers: Jannick Mingneau, Molenveld 15, 3580 Beringen Tim Ryssens, Dorpstraat 59, 2040 Berendrecht

1. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een studie die tracht een protocol te ontwikkelen voor het gebruik van point-of-care testen in de huisartsenpraktijk.
Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer info geven zodat u een beslissing kan nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt “geïnformeerde toestemming” genoemd.
Wij vragen u volgende pagina’s aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de arts-onderzoekers. Dit document bestaat uit twee delen: essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing en uw schriftelijke toestemming.

Als u aan deze studie deelneemt, dient u het volgende te weten:

- Deze klinisch studie wordt opgestart na evaluatie door een ethische comité.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de arts-onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten. De beslissing om al dan niet (verder) deel te nemen zal geen enkele negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen noch op de relatie met uw huisarts.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- U zal tijdig op de hoogte gebracht worden van belangrijke nieuwe informatie die een invloed zou kunnen hebben op uw bereidheid om verder aan de studie deel te nemen.
- Uw deelname kan ook door de onderzoeker, de opdrachtgever of het Ethisch Comité worden stopgezet. Deze beslissing wordt dan om grondige redenen genomen. Een toestemming van de deelnemer is hiervoor niet noodzakelijk.
- Indien u extra informatie wenst, kan u zich altijd wenden tot de arts-onderzoekers.

Doelstelling en beschrijving van het studieprotocol

Acute ziekte is een van de meest voorkomende problemen bij patiënten die een arts raadplegen. Ernstige infecties bij patiënten, zoals sepsis, meningitis, pneumonie, pyelonefritis, osteomyelitis en cellulitis, zijn zeldzaam, maar hun impact is erg groot (morbiditeit, mortaliteit en inductie van angst bij patiënten en defensief gedrag bij artsen). Het tijdig herkennen en op het gepaste moment doorverwijzen van ernstige infecties naar de 2de lijn is primordiaal om complicaties met de daaraan gekoppelde mortaliteit te voorkomen. Om acuut zieke patiënten beter te kunnen helpen is er reeds uitgebreid onderzoek gedaan naar een CRP-POCT (=point-of-care test).De term point-of-care testing (POCT) verwijst naar een diagnostische test bij de patiënt of in de buurt van de patiënt. Deze diagnostische test bestaat in dit geval uit het verkrijgen van een specimen (bloed) aan de hand van een vingerprik. CRP is een afkorting voor C-reactive proteïne dewelke een goede marker is voor ernst van een acute infectieziekte.

Het verschil tussen een klassiek labo-onderzoek en een POCT bestaat erin dat een specimen (vb: bloed) niet naar een centraal laboratorium vervoerd moet worden om het te laten onderzoeken zoals momenteel nog gebruikelijk is. Om deze test in de huisartsenpraktijk te integreren moeten er duidelijke afspraken worden gemaakt en moet er een duidelijk protocol ontwikkeld worden waarmee alle betrokken partijen (klinisch biologen in het centraal labo, huisartsen, praktijkmedewerkers,...) vertrouwd zijn om zo een optimale, veilige en correcte zorg te kunnen toepassen voor alle patiënten.

Deze studie bouwt verder op reeds verricht onderzoek omtrent de CRP-POCT, met als doel het ontwikkelen van een protocol rondom het integreren en implementeren van deze POCT in de algemene huisartsenpraktijk.

Voordelen

De informatie, die dankzij dit onderzoek verkregen wordt, kan bijdragen tot de ontwikkeling van het beoogde protocol. Dit zou een enorme stap voorwaarts betekenen in het implementeren van point-of-care testing in de huisartsenpraktijk waardoor huisartsen tijdig ernstige infecties kunnen herkennen en op het gepaste moment kunnen doorverwijzen van ernstige infectie naar de 2^{e} lijn (ziekenhuizen/gespecialiseerde centra).

Risico's

Er zijn geen concrete risico's verbonden aan dit onderzoek.

Stopzetting van uw deelname

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten.

Contact

Als u bijkomende informatie wenst of vragen hebt, maar ook in geval van problemen, kan u contact opnemen met de arts-onderzoekers (Dr. Jannick Mingneau of Dr Tim Ryssens) op respectievelijk de volgende telefoonnummers: 011 / 42 11 60 (Huisartsenpraktijk 't hof) of 03/ 568 89 80 (Huisartsenpraktijk Monnikenhof).

Titel van de studie: Ontwikkeling van een protocol rondom het implementeren van een CRP-sneltest (point-of- care test) in de dagelijkse huisartsenpraktijk

2. Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met de huisartsen van de respectievelijke huisartsenpraktijken.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts-onderzoekers en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens wat op een vertrouwelijke wijze zal gebeuren. De verwerkte gegevens zullen anoniem gerapporteerd worden. De verwerking blijft beperkt tot de context van de hier vermelde studie.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Arts-onderzoeker

Ik, ondergetekende, Jannick Mingneau/Tim Ryssens, arts-onderzoeker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki" en "Goede klinische praktijk".

Naam, voornaam, datum en handtekening Van de vertegenwoordiger van de arts onderzoeker

Naam, voornaam, datum en handtekening van de arts onderzoeker