Een D-dimeer point-of-care test bij het vermoeden van een veneuze trombo-embolie in de huisartsenpraktijk: een meerwaarde?

Pieter Siemons, KULeuven

Promotor: Bert Vaes, KULeuven

Praktijkopleider: Dr. Jan Van Langendonck

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.

Inhoudsopgave

Abstract 4

Inleiding 6

Methode 7

Resultaten 9

- Intego-analyse 9
  - Onderzoeksvraag 1: Wat is de incidentie van DVT en LE in Vlaanderen? 9
  - Onderzoeksvraag 2: Wat is het profiel van de patiënt door de jaren heen wanneer er een DVT of LE werd gediagnosticeerd? 9
  - Onderzoeksvraag 3: Hoe vaak werden D-dimeren bepaald in het laboratorium? 10
  - Onderzoeksvraag 4: Hoe frequent is er een D-dimeerbepaling via het laboratorium gebeurd waarbij er een diagnose van DVT of LE werd gesteld binnen de 4 weken? 10
- Literatuuronderzoek 11
  - Onderzoeksvraag 5: Diagnostische accuraatheid 11
  - Onderzoeksvraag 6: Snelheid van bepaling 12
  - Onderzoeksvraag 7: Kostenefficiëntie 12
- Opleidingsmodule 14

Discussie 15

Conclusie 17

Dankwoord 17

Referenties 18

Bijlagen 20

- Bijlage 1: Intego-protocol onderzoeksvragen 20
- Bijlage 2: Flowchart literatuuronderzoek 21
- Bijlage 3: Opleidingsmodule 22
- Bijlage 4: Diagnostische accuraatheid van de bestaande D-dimeer point-of-care toestellen 30
- Bijlage 5: Verschil verwerking POCT vs Laboratorium 31
- Bijlage 6: Goedkeuring protocol 32
- Bijlage 7: Goedkeuring Ethische Commissie 33

Abstract

Inleiding
Gezien de ernstige morbiditeit en mortaliteit van veneuze trombo-embolie (VTE), is een adequate en snelle diagnose van deze aandoening van primordiaal belang. D-dimeerbepaling speelt een belangrijke rol in het uitsluiten van VTE maar kan niet ten allen tijden door de huisarts bepaald worden. De D-dimeer point-of-care test (POCT) biedt hiervoor mogelijks een oplossing. Doch rijst de vraag in welke mate deze POCT een meerwaarde kan zijn voor de huisarts. Daarom werd de epidemiologie van VTE en het gebruik van D-dimeren in de Vlaamse huisartsenpraktijk geanalyseerd. Daarnaast werd de diagnostische accuraatheid, bepalingssnelheid en kostenefficiëntie van de D-dimeer POCT in de literatuur onderzocht. Vervolgens werd een opleidingsmodule ontwikkeld om 25 huisartsen op te leiden om de D-dimeer POCT Cobas h232 correct te gebruiken voor hun deelname aan een kwantitatieve pilootstudie onder leiding van Sanne Put.

Methode
Er werd een data-extractie uit de Vlaamse Intego-databank voor de periode van 2000-2015 uitgevoerd. Voor de literatuurstudie werden Medline, EMBASE en de Cochrane Library van 1990-2018 doorzocht. De bekomen resultaten werden gebruikt om een opleidingsmodule te creëren in de vorm van een PowerPointpresentatie. Door middel van semigestructureerde vragenlijsten werd de opleidingsmodule door de participerende huisartsen beoordeeld.

Resultaten
De incidentie van VTE kent een dalende trend met 3,9 op 1.000 personen in 2000 ten opzichte van 2,6 op 1.000 personen in 2015. De getroffen patiëntenpopulatie heeft voor de periode van 2012 tot en met 2015 een gemiddelde leeftijd van 61,4 jaar waarvan 65% vrouw is, 10% kankerpatiënt, 13% diabetespatiënt en heeft 16% een recidief. Het gebruik van D-dimeerbepalingen neemt elk jaar toe, met in 2000 0,3 bepalingen per 1.000 personen en in 2015 17 bepalingen per 1.000 personen. In 2000 werd er bij 3 op 1.000 diagnoses van VTE voorafgaand een D-dimeerbepaling uitgevoerd, in 2015 bij 222 op 1.000 diagnoses. De D-dimeer POCT is diagnostisch accuraat, 62-79% sneller en kostenefficiënter dan een conventionele D-dimeerbepaling. Huisartsen lijken met de opleidingsmodule getraind te kunnen worden voor het gebruik van de D-dimeer POCT Cobas h232.

Conclusie
De D-dimeer POCT zou een meerwaarde in de huisartsenpraktijk kunnen bieden. De implementatie in de huisartsgeneeskunde laat echter nog op zich wachten door het gebrek aan studies die de klinische impact bestuderen en studies die uitsluitend in de huisartsensetting worden uitgevoerd. Daarnaast ontbreekt ook een wettelijk kader hiervoor in België. Verder onderzoek is noodzakelijk om het gebruik van een D-dimeer POCT binnen de huisartsenpraktijk te verwezenlijken.

The use of a D-dimer point-of-care test when suspecting a venous thromboembolism in primary care: an added value?

Abstract

Introduction
Because of the severe morbidity and mortality of venous thromboembolism (VTE), an adequate and rapid diagnosis is of utmost importance. D-dimer testing plays a key role in the exclusion of VTE but isn't always an option for a general practitioner to determine. D-dimer point-of-care testing (POCT) could be a possible solution. However, the question arises to what extent this POCT is of added value for the general practitioner. To find answers, the epidemiology of VTE and the use of D-dimers in the Flemish general practice were analyzed. A literature research concerning the diagnostic accuracy, the turnaround time and the cost-efficiency was performed. Subsequently a training module was developed to train 25 general practitioners to use the D-dimer POCT Cobas h232 before they participated in a quantitative pilot study led by Sanne Put.

Methods
Data-extraction from the Flemish Intego-database for the period of 2000-2015 was performed. A literature search in three databases was performed: Medline, EMBASE and the Cochrane Library were searched for the period of 1990-2018. With the obtained results a training module was made in the form of a PowerPoint presentation. The training module was assessed by the participating general practitioners through semi-structured questionnaires.

Results
The incidence of VTE has a downward trend. In 2000 3.9 per 1,000 persons were affected as opposed to 2.6 per 1,000 persons in 2015. The affected population from 2012 to 2015 has an average age of 61.4 years of which 65% is female, 10% has cancer, 13% has diabetes and 16% has had a prior VTE episode. D-dimer testing increases every year. In 2000 0.3 per 1,000 persons have had D-dimer testing in contrast to 17 per 1,000 persons in 2015. In 2000 3 out of 1,000 diagnoses a prior D-dimer test was done as opposed to 222 out of 1,000 diagnoses in 2015. The D-dimer POCT is diagnostic accurate, 62-79% faster and more cost-efficient compared to conventional laboratory-based D-dimer testing. It seems that general practitioners can be trained to use the Cobas h232.

Conclusion
D-dimer point-of-care testing could be of added value for primary care. However, the implementation in general practice is still to come. This is because of the lack of clinical impact studies, the lack of studies conducted in primary care only and the absence of a legal framework in Belgium. Further investigation is necessary to implement the use of D-dimer POCT in primary care.

Inleiding

Veneuze trombo-embolie (VTE), de verzamelnaam voor diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), heeft in Europa een geschatte incidentie van 104 tot 183 op 100.000 personen per jaar (1). In België wordt de incidentie van VTE geschat op 1 tot 3 op 1.000 personen per jaar (2). VTE is een frequent voorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit en zelfs de derde meest voorkomende cardiovasculaire aandoening (1,3). In Europa wordt het aantal jaarlijkse VTE-gerelateerde doden geschat op meer dan 543.000 personen (4). De jaarlijkse kost van deze aandoening kan in Europa oplopen tot 13,2 miljard euro (5). Patiënten met LE hebben een 18 keer hoger risico op sterfte dan patiënten met DVT (6). Snelle detectie is belangrijk om de evolutie van DVT naar LE te voorkomen en zodoende de overleving te verbeteren. Meestal presenteert deze pathologie zich initieel bij de huisarts. Door zijn aspecifieke klinische presentatie is de diagnose van VTE vaak moeilijk (7). Slechts 10 tot 20% van de verwezen patiënten met vermoeden van VTE zonder D-dimeerbepaling wordt effectief bevestigd in tweede lijn (8).

D-dimeerbepaling kan gebruikt worden om VTE uit te sluiten wanneer deze bepaling gecombineerd wordt met de klinische beslisregel van Wells. Een negatieve D-dimeertest bij een patiënt met een lage waarschijnlijkheidsscore sluit een VTE uit (8–12). De diagnostische accuraatheid van verscheidene laboratoriumtechnieken voor het bepalen van D-dimeren werd reeds uitvoerig beschreven (13–15). Mogelijke beperkingen voor de huisarts voor het bepalen van D-dimeren kunnen de wachttijden op het testresultaat zijn of organisatorische moeilijkheden om een bloedname te versturen. Hierdoor is het mogelijk dat noodzakelijke beeldvorming of behandeling niet tijdig plaatsvindt. Om dit te vermijden worden patiënten vaak voor verdere onderzoeken verwezen naar het ziekenhuis met overconsumptie aan middelen en overbevolking op spoed tot gevolg (16). Om een oplossing te kunnen bieden voor deze problemen, heeft men een toestel ontwikkeld om snel D-dimeren te bepalen, namelijk de D-dimeer POCT. Een recente studie in Vlaanderen toont aan dat 94% van de huisartsen de D-dimeer point-of-care test (POCT) als meest gewenste POCT verkiest om in de toekomst te kunnen gebruiken in hun praktijk (17).

Hoewel er een bijzonder grote vraag bij de Vlaamse huisartsen lijkt te zijn, wordt deze POCT nog niet vaak gebruikt. Huisartsen geven aan dat de diagnostische accuraatheid, analytische accuraatheid, bewezen effectiviteit, kwaliteitscontroles en kosten belangrijke aandachtspunten zijn die onderzocht moeten worden om tot een grootschalige implementatie in de eerste lijn te kunnen leiden (18,19).

In deze studie wordt onderzocht of een D-dimeer POCT bij patiënten met het vermoeden van een VTE in de huisartsenpraktijk een meerwaarde kan bieden inzake diagnostische accuraatheid, snelheid van bepaling en kostenefficiëntie ten opzichte van de conventionele D-dimeerbepaling in het laboratorium. Om op deze vraag een antwoord te vinden, wordt de bestaande literatuur onderzocht. Om de incidentie van VTE, het profiel van de getroffen patiënt, het gebruik van D-dimeerbepaling en de diagnosestelling van VTE in Vlaanderen in kaart te brengen, wordt de Intego-databank geanalyseerd. Vervolgens wordt met de vergaarde kennis een module gecreëerd die een praktische opleiding voor het gebruik van een D-dimeren POCT, de Cardiac D-dimer oftewel de Cobas h232 (Roche Diagnostics, Bazel, Zwitserland), mogelijk maakt. Deze opleidingsmodule zal gebruikt worden voor de opstart van een kwantitatieve pilootstudie binnen de huisartsenpraktijk waarbij de analytische accuraatheid en het gebruik van de D-dimeer POCT bestudeerd wordt.

Methode

In dit onderzoek zal een Intego-analyse gecombineerd worden met de uitwerking van een literatuuronderzoek en een bijhorende opleidingsmodule die allen deel uitmaken van een kwantitatieve pilootstudie. Voor deze pilootstudie wordt er verwezen naar de thesis van Sanne Put.

Intego-databank
De Intego-databank bevat informatie van 440.140 verschillende patiënten afkomstig uit een 50-tal huisartsenpraktijken verspreid over Vlaanderen voor de periode van 1994 tot 2015 (20). Huisartsen, die gebruik maakten van Medidoc (Corilus NV, Aalter, België), konden deelnemen aan de Intego-databank op voorwaarde dat hun registraties adequaat werden uitgevoerd (21). In 2015 bestond de jaarlijkse contactgroep van Intego, hetgeen gedefinieerd wordt als het aantal personen dat in dat jaar een contact met zijn huisarts in één van de 44 deelnemende praktijken had, uit 110.211 patiënten. De Intego-populatie vertegenwoordigt ongeveer 1,9% van de populatie van Vlaanderen en is representatief voor de Vlaamse bevolking naar leeftijd en geslacht. Diagnoses werden geclassificeerd volgens de International Classification of Primary Care 2^{e} editie code (ICPC-2 code) en de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (ICD-10). De Intego-procedures zijn goedgekeurd door de medisch ethische commissie van UZ/KU Leuven (N° ML 1723) en door de Belgische privacy commissie (no SCSZG/13/079).

Voor deze studie werd de Intego-databank doorzocht van 2000 tot 2015 waarbij alle D-dimeerbepalingen die in deze tijdsspanne zijn uitgevoerd, geïncludeerd werden. Om het gebruik van de D-dimeerbepaling in kaart te kunnen brengen, werd er gekeken naar de incidentie van DVT en LE in Vlaanderen en naar de demografische gegevens van de getroffen patiënten. Daarnaast werden het aantal testen bestudeerd alsook hoe vaak deze de diagnose van een VTE voorafgingen. Een protocol werd opgemaakt waarin de verschillende onderzoeksvragen genoteerd waren met de bijhorende ICPC-2 code (Bijlage 1). De databeheerder van de Intego-databank werd ingeschakeld voor data-extractie. Vervolgens werd aan de hand van de bekomen resultaten een analyse gemaakt van de trends.

Literatuuronderzoek
Een zoekopdracht werd uitgevoerd om artikels te vinden met betrekking tot de diagnostische accuraatheid, de snelheid van bepaling en de kostenefficiëntie van een D-dimeer POCT ten opzichte van de conventionele D-dimeerbepaling al dan niet in de huisartsensetting bij patiënten met het vermoeden van VTE (Bijlage 2). Via CEBAM werd volgens het watervalprincipe een zoekopdracht uitgevoerd. Volgens dit principe werden eerst richtlijnen nagekeken, vervolgens meta-analyses, hierna systematische reviews en als laatste de oorspronkelijke artikels. Internationale richtlijnen van NHG, CBO, NICE en ESC werden eerst bestudeerd. Vervolgens werd er naar bronnen gezocht in de Cochrane Library en via Pubmed in de database van MEDLINE voor de periode van 1990-2018 met de MESH-termen: “D-dimer”, “Point-of-care systems”, “Deep vein thrombosis”, “Pulmonary embolism”, “Primary health care”, “Diagnostic accuracy” en “Cost-benefit analysis”. Verschillende combinaties van MESH-termen werden ingegeven. Bovendien werd er ook gezocht in EMBASE met de Emtree-termen: “D dimer”, Point of care testing”, “Deep vein thrombosis”, “Lung embolism”, ‘Primary health care”, “Diagnostic accuracy”, “cost effectiveness analysis”. Het includeren van artikels gebeurde aan de hand van het lezen van de titel en het bijhorend abstract. Manueel werd de referentielijst van de belangrijkste artikels doorgenomen om op deze manier extra artikels te selecteren. Artikels waarvan enkel een abstract beschikbaar was, werden geëxcludeerd.

Opleidingsmodule
Een opleidingsmodule werd gecreëerd vóór de opstart van een kwantitatieve pilootstudie die onder leiding van Sanne Put werd opgezet. Deze studie gaat na of de analytische accuraatheid van de D-

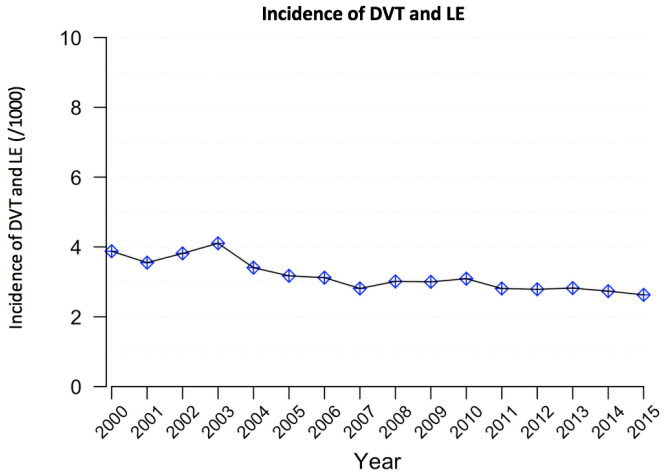
dimeer POCT, de Cardiac D-dimer oftewel de Cobas h232, correleert met de D-dimeerbepalingen van een perifeer laboratorium bij patiënten met het vermoeden van VTE. Deze pilootstudie is op het moment van schrijven nog lopende tot een duur van 6 maanden en betreft 8 huisartsenpraktijken in Limburg met in totaal 25 participerende huisartsen. Om de huisartsen op te leiden met de juiste context en het gebruik van de D-dimeer POCT Cobas h232, werd de data-analyse van de Intego-databank, de theoretische kennis en het praktisch gebruik van het toestel samengebundeld tot een uitgebreide en ingesproken opleidingsmodule via PowerPoint (Bijlage 3).

Deze opleidingsmodule werd, voor aanvatting van de studie, mondeling gepresenteerd door middel van een PowerPoint op twee opleidingsavonden waarbij ook elke arts reeds praktisch gebruik kon maken van het desbetreffende toestel en bijhorend materiaal. De module werd opnieuw mondeling gepresenteerd in elke deelnemende praktijk om ook de niet aanwezige artsen op de opleidingsavonden grondig te informeren. Om de praktijken tevens te ondersteunen gedurende het hele verloop van de studie werd de opleidingsmodule ingesproken via PowerPoint en doorgestuurd naar alle participerende huisartsen. Drie maanden na de start van de pilootstudie werd feedback over deze opleidingsmodule aan de participerende huisartsen gevraagd. Dit gebeurde met een semi-gestructureerde vragenlijst aan de hand van een Likertschaal (1= helemaal niet akkoord, 5= helemaal akkoord).

Resultaten

Intego-analyse

Onderzoeksvraag 1: Wat is de incidentie van DVT en LE in Vlaanderen?



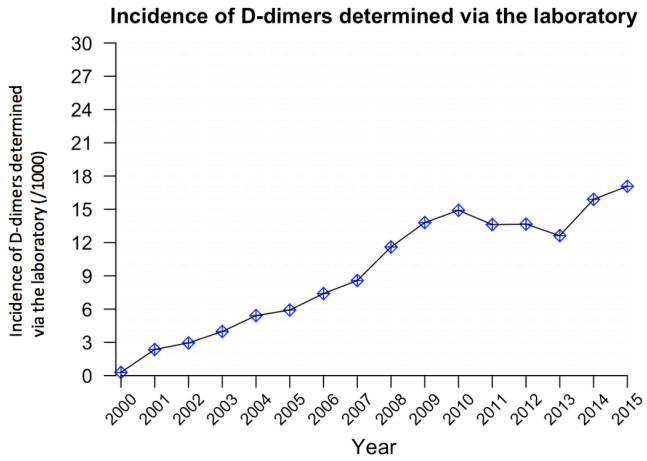
Wanneer we de resultaten bekijken van de Intego-databank van 2000 tot 2015 zien we een licht dalende trend. In het jaar 2000 zijn er 3,9 op 1.000 personen getroffen door een DVT of LE. In 2008 zijn er bij 3 op 1.000 personen nieuwe diagnoses en in 2015 nog 2,6 op 1.000 personen.

Onderzoeksvraag 2: Wat is het profiel van de patiënt door de jaren heen wanneer er een DVT of LE werd gediagnosticeerd?

Variables	2000-2003	2004-2007	2008-2011	2012-2015	Trend Test
Total (DVT/LT)	1399	1448	1515	1275	
Mean Age (sd)	61.6(16.2)	61.7(17.1)	62.2(16.9)	61.4(18.3)	0.2036
Females	986(70%)	948(65%)	953(63%)	832(65%)	0.001021
Cancer	65(5%)	87(6%)	131(9%)	128(10%)	0.000000002327
Diabetes	118(8%)	144(10%)	194(13%)	167(13%)	0.000103
Previous DVT/LT	224(16%)	240(17%)	265(17%)	204(16%)	0.07918

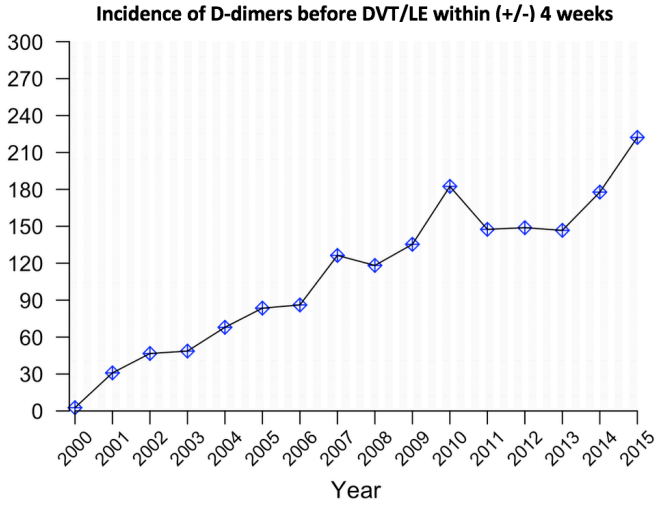
De gemiddelde leeftijd van een persoon getroffen door een DVT of LE betrof 61,7 jaar over de periode van het jaar 2000 tot het jaar 2015. Deze leeftijd bleef stabiel sinds het jaar 2000. Van deze patiëntengroep zien we dat de man/vrouw-verhouding verschoven is van 30/70 in het jaar 2000 naar 35/65 in het jaar 2015. We bemerken daarnaast ook een verdubbeling van het aantal kankerpatiënten in de getroffen groep, van 5% naar 10%, in de afgelopen 15 jaar. De risicofactor diabetes neemt ook een grotere proportie aan in de patiëntengroep met DVT of LE met een stijging van 5% van 2000 tot 2015. Het aantal patiënten met een recidief van VTE tijdens deze periode is stabiel op 16,5% gebleven.

Onderzoeksvraag 3: Hoe vaak werden D-dimeren bepaald in het laboratorium?



Sinds het jaar 2000 zien we een stijgende trend in het aantal D-dimeerbepalingen dat door de huisarts wordt aangevraagd. In het jaar 2000 werden er bij 0,3 op 1.000 personen een D-dimeerbepaling aangevraagd terwijl dit in 2015 gestegen was naar 17 op 1.000 personen. Ondanks meer D-dimeerbepalingen is er geen stijging van het aantal VTE's in Vlaanderen (cfr. Onderzoeksvraag 1).

Onderzoeksvraag 4: Hoe frequent is er een D-dimeerbepaling via het laboratorium gebeurd waarbij er een diagnose van DVT of LE werd gesteld binnen de 4 weken?



In het jaar 2000 werden er bij 3 op 1.000 diagnoses van VTE voorafgaand een D-dimeerbepaling uitgevoerd. Sindsdien is er een stijgende trend te bemerken met in 2015 222 op 1.000 diagnoses waarbij op voorhand D-dimeren werden aangevraagd.

Literatuuronderzoek

Onderzoeksvraag 5: Diagnostische accuraatheid

Het bepalen van de diagnostische accuraatheid van een D-dimeertest geeft de capaciteit van de test weer om een onderscheid te maken tussen zieke en niet-zieke personen (22). De D-dimeertest kan in het laboratorium uitgevoerd worden door middel van verschillende technieken zoals membraan en microplaat enzyme-linked immunosorbent analyse (ELISA), kwantitatieve snelle ELISA, kwantitatieve latex analyse, semi-kwantitatieve latex analyse, kwalitatieve latex analyse, volbloed D-dimeer analyse en enzyme-linked immunofluorescence assay (ELFA). Di Nisio et al. analyseerden deze methodes in een systematische review en meta-analyse van 328 studies (15). Zij kwamen tot de conclusie dat geen enkele methode significant inferieur of superieur is met betrekking tot de sensitiviteit én de specificiteit. De ELFA, de microplaat ELISA en de kwantitatieve latex analyse bleken wel een significant hogere sensitiviteit ($p < 0,1$) te hebben voor het detecteren van VTE. De cut-off waarden voor de gevonden sensitiviteit werden niet gespecificeerd. Voor DVT was de sensitiviteit respectievelijk 0,96 (95% CI 0,89-0,98), 0,94 (95% CI 0,86-0,97) en 0,93 (95% CI 0,89-0,95). Voor LE was dit respectievelijk 0,97 (95% CI 0,88-0,99), 0,95 (95% CI 0,84-0,99) en 0,95 (95% CI 0,88-0,98). De specificiteit van een D-dimerentest is in het algemeen laag omdat er veel beïnvloedende factoren zijn die het D-dimerenniveau verhogen waaronder leeftijd, infectie en maligniteit. Gezien het uitsluiten van VTE het hoofddoel is van een D-dimerentest, is een hoge sensitiviteit het meest wenselijk. Een negatieve D-dimeertest gecombineerd met een lage klinische waarschijnlijkheid reduceert de nood tot verder onderzoek (8–12).

De verschillende D-Dimeer POCT-toestellen variëren in sensitiviteit en specificiteit (Bijlage 4) (19,23–25). Ook de D-dimeer POCT-toestellen zijn klinisch het meest bruikbaar wanneer deze erg sensitief zijn. Een meta-analyse werd door Geersing et al. uitgevoerd om de diagnostische accuraatheid van de D-dimeer POCT voor het uitsluiten van VTE bij ambulante patiënten te onderzoeken (19). Zowel patiënten bij de huisarts als op spoed werden beschouwd als ambulante patiënten. Er werden 23 studies over 4 verschillende toestellen met bijna 14.000 geïncludeerde patiënten bestudeerd. De POCT-toestellen die onderzocht werden, waren de SimpliRed D-dimer (Agen Biomedical, Brisbane, Australia), de Clearview Simplify D-dimer (Inverness Medical, Bedford, GB), de Cardiac D-dimer (Roche dianostics, Bazel, Zwitserland) en de Triage D-dimer (Biosite Incorporated, San Diego, VS). De referentietest voor DVT was een echo duplex, voor LE een CT-thorax of voor beiden een opvolging waarbij er geen event was opgetreden. De gepoolde sensitiviteit en specificiteit van alle toestellen samen was 0,88 (95% CI 0,83-0,92) en 0,70 (95% CI 0,62-0,77). Van alle toestellen waren de kwantitatieve toestellen, de Cardiac D-dimer en de Triage D-dimer, degene met de hoogste sensitiviteit. De Cardiac D-dimer had een sensitiviteit van 0,96 (95% CI 0,91-0,98) gevolgd door de Triage D-dimer met een sensitiviteit van 0,93 (95% CI 0,88-0,97). De Cardiac D-dimer had de laagste negatieve likelihoodratio met een waarde van 0,07 (95% CI 0,04-0,16) en bij de laag risico groep een kans op VTE na een negatief testresultaat van 0,4% (95% CI 0,2-0,8). Een kans op VTE na een negatieve D-dimeerbepaling onder de 2% wordt als veilig beschouwd, gezien er nog bij 2% van de patiënten VTE's plaatsvinden na reeds negatieve beeldvorming. Uit de studie concludeerde men dat de kwantitatieve POCT-toestellen, met name de Cardiac D-dimer en de Triage D-dimer, het best geschikt lijken om VTE uit te sluiten bij verdachte patiënten. De sensitiviteit van deze kwantitatieve POCT-toestellen zijn soortgelijk met de sensitiviteit van de laboratoriumtechnieken ELFA, microplaat ELISA en de kwantitatieve latex analyse (15,19). Verscheidene studies geven bovendien aan dat de klinische bruikbaarheid van de D-dimeren POCT hoger is in een populatie van ambulante patiënten omdat deze groep minder comorbiditeiten heeft die tot een positieve D-dimeertest kunnen leiden (14,15,23).

De analytische accuraatheid van een test geeft weer hoe goed deze test een bepaalde stof kan meten (22). In het geval van een D-dimeerbepaling, is dit het meten van de exacte waarde van D-dimeren in het bloed. Hierin zijn de betrouwbaarheid en de accuraatheid van de gemeten testresultaten van groot belang. Het nagaan van de analytische accuraatheid kan aantonen hoe goed een nieuwe test overeenkomt met de referentietest. Bovendien is het een manier om te bepalen of de test voldoet aan de beweerde prestaties vooropgesteld door de fabrikant. Een studie omtrent de analytische accuraatheid van de Cardiac D-dimer in vergelijking met een laboratoriumtest, waar ambulante patiënten geïncludeerd werden, kon een goede statistisch significante correlatie aantonen (Pearson's correlatie coëfficiënt = 0,91 (95% CI 0,86-0,94), $p < 0,0001$) (26).

Onderzoeksvraag 6: Snelheid van bepaling

Een POCT wordt volgens zijn definitie geacht aan de bedzijde van de patiënt een snel resultaat te kunnen geven. De snelheid van uitvoering van deze test wordt bepaald door verscheidene factoren. Er dienen voorbereidende stappen op het toestel uitgevoerd te worden, waarna het toestel zich moet opwarmen en vervolgens zal het bloed geanalyseerd worden. De Clearview Simplify kan in minder dan 10 minuten een test uitvoeren, de Cardiac D-dimer in 11 minuten en de Triage D-dimer gemiddeld tussen de 11 en 16 minuten (23). Bij een conventionele meting dienen er extra stappen ondernomen te worden zoals het verpakken van het staal, het transport van het staal naar het laboratorium, het registreren van het staal in het laboratorium en het communiceren van de uitslag van het staal naar de aanvrager (Bijlage 5) (27). Sen et al. onderzocht bij 189 patiënten op de spoedafdeling hoe snel het resultaat van een D-dimeerbepaling in het ziekenhuislaboratorium, in vergelijking met een POCT, kon bekomen worden (28). De gemiddelde wachttijd op een resultaat van het laboratorium was 40 min. Men concludeerde dat de D-dimeer POCT op de spoedafdeling 62% sneller was dan een conventionele meting en zo tot snellere besluitvorming en een minder lang verblijf op spoed kon leiden. Tot dezelfde conclusie kwam men bij het testen van de Triage D-dimer op de spoedafdeling, waar de wachttijd op het resultaat met 79% verminderde en de verblijfsduur op spoed ook ingekort werd (29). De klinische impact van deze tijdsreductie werd door beide studies niet onderzocht.

Onderzoeksvraag 7: Kostenefficiëntie

Kostenefficiëntie binnen de gezondheidszorg kan men definiëren als het evenwicht tussen de kwaliteit van zorg voor de patiënt en de bijhorende kost voor de gezondheidsinstelling. Het verschil van de kwaliteit in zorg tussen de conventionele D-dimeerbepaling en de D-dimeer POCT kan men vergelijken door voor elke methode de voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's) te bepalen. Eén QALY vertegenwoordigd één levensjaar in perfecte gezondheid. Ten Cate-Hoek et al. onderzocht de kostenefficiëntie met behulp van de data van de AMUSE (*Amsterdam, Maastricht, Utrecht Study on venous thromboEmbolism)* studie (16). Deze AMUSE studie, betreffende 1028 patiënten uit Nederland, toonde aan dat het gebruik van een D-dimeer POCT met een klinische beslisregel bij het vermoeden van een DVT in de huisartsensetting de verwijzing naar de ziekenhuizen met bijna 50% reduceerde (30). Met behulp van het Markov-model werd door Ten Cate-Hoek et al. een simulatie over een periode van 5 jaar gemaakt van de effecten op de gezondheid van de patiënt en de bijhorende kosten naargelang de gekozen diagnostische strategie (16). Het verschil tussen de D-dimeer POCT Clearview Simplify en de conventionele D-dimeerbepaling bedroeg slechts 0,002 QALY's (95% CI -0,0081 QALY tot 0,0005 QALY) in het nadeel van de D-dimeer POCT. Dit komt neer op een verlies van 18u in gezonde toestand te leven op een periode van 5j. Dit echter met een gemiddelde besparing van €138 (95% CI €115-€186) per voor-DVT-verdachte patiënt met het gebruik van deze POCT.

Hendriksen et al. analyseerde de AMUSE studie uitgebreider over een periode van 10j (31). Hierin kon men eveneens aantonen dat het verschil in QALY's tussen de D-dimeer POCT en de conventionele D-dimeerbepaling te verwaarlozen is. De besparingen door het gebruik van de D-dimeer POCT werd voor de Clearview Simplify geraamd op €155 (95% CI €83-€246) en voor de Cardiac D-dimer op €83 (95% CI €21-€146) per voor-DVT-verdachte patiënt. De Triage D-dimer POCT zou €17 (95% CI -€75-€34) meer kosten ten opzichte van de conventionele D-dimeerbepaling. Beide studies binnen de huisartsensetting konden concluderen dat het gebruik van bepaalde D-dimeer POCT-toestellen in combinatie met een klinische beslisregel een goedkoper alternatief is voor de conventionele methode en dit met behoud van de kwaliteit van zorg (16,31).

Opleidingsmodule

De opleidingsmodule werd gemaakt met inhoudelijk de nadruk op incidentie, risicofactoren, klinische tekens, de beslisregel van Wells, de evidentie rond D-dimeer POCT, het gebruik van de D-dimeer POCT Cobas h232 en details over de pilootstudie (bijlage 3). Alle 25 participerende huisartsen werden meermaals elektronisch uitgenodigd om deel te nemen aan twee opleidingsavonden waarop de opleidingsmodule gepresenteerd werd. Op elke avond werden de POCT-toestellen met bijhorend materiaal voorzien zodat elke arts tijdens de opleiding kon oefenen. Beide opleidingsavonden verschilden niet qua inhoud. Op de twee georganiseerde avonden kwamen 14 van de 25 participerende huisartsen de opleiding volgen. Wanneer de studie van start kon gaan, werden alle toestellen en het materiaal per praktijk verdeeld. Elke praktijk kreeg een eigen toestel. Bij de verdeling werd in elke praktijk de opleidingsmodule opnieuw gepresenteerd om zo de huisartsen die niet aanwezig waren op de opleidingsavonden grondig te kunnen informeren en de theorie terug op te frissen bij de andere huisartsen. Om de huisartsen tijdens het gehele verloop van de studie te ondersteunen werd de PowerPointpresentatie ingesproken en doorgestuurd naar alle huisartsen.

Drie maanden na de start van de pilootstudie werden de participerende huisartsen gevraagd hun feedback te geven over deze opleidingsmodule aan de hand van een Likertschaal (1= helemaal niet akkoord, 5= helemaal akkoord). Van de 25 participerende huisartsen vulden 17 huisartsen de vragenlijst in. Bij bevraging omtrent de duidelijkheid van de theoretische achtergrond, de interpretatie van het resultaat, de praktische werking van het POCT-toestel en de meerwaarde van de hands-on training was de mediaan steeds 5 op 5. Het gevoel van zekerheid na de opleiding werd 4 op 5 gescoord. De evaluatie van de vragenlijst vindt men in onderstaande figuur 1. Als laatste kreeg de huisarts de mogelijkheid om geschreven feedback te vermelden. Er werden geen gebreken of opmerkingen gerapporteerd.

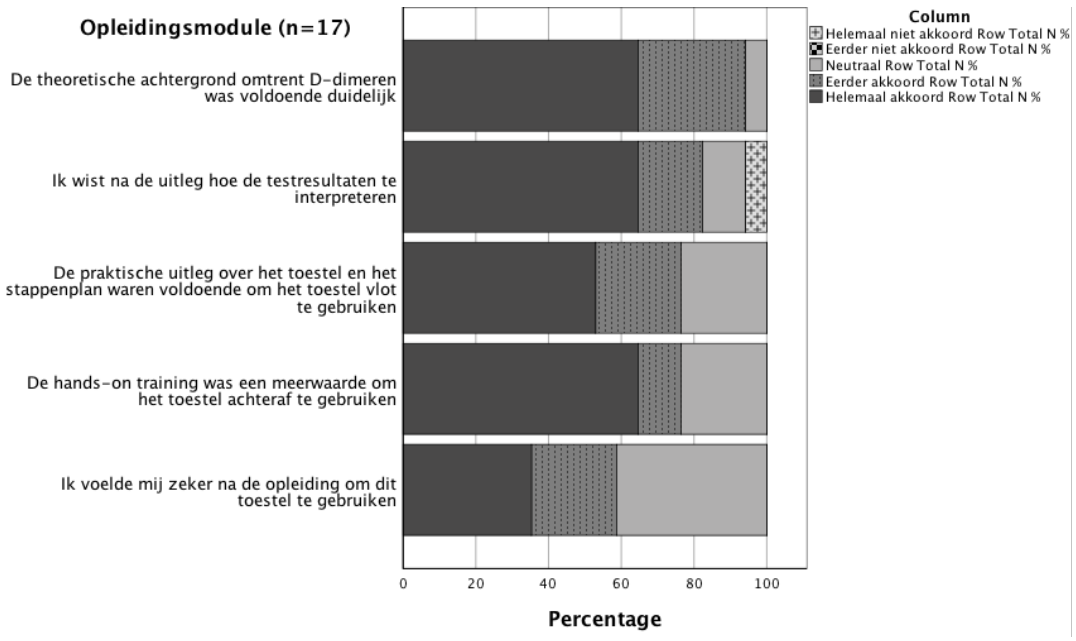


Fig 1. De verdeling van de antwoorden op de vragenlijst

Discussie

Data uit de Intego database toont aan dat er elk jaar meer gebruik wordt gemaakt van D-dimeerbepalingen binnen de huisartsengeneeskunde. Er is ook een toenemend aantal diagnoses van VTE dat vooraf gegaan wordt door een D-dimeerbepaling. Literatuuronderzoek wijst uit dat D-dimeer POCT toestellen een goede diagnostische accuraatheid hebben, sneller en mogelijks kostenefficiënter zijn dan de conventionele D-dimeer bepaling (16,19,23,28–32). Huisartsen lijken met de opleidingsmodule op korte tijd getraind te kunnen worden tot het correct gebruik van het POCT-toestel Cardiac D-dimer oftewel de Cobas h232.

Ondanks alle voordelen die de D-dimeren POCT lijkt te bieden voor de huisartsenpraktijk, is de implementatie ervan nog niet vanzelfsprekend. De redenen hiervoor zijn de limitaties van de studies die reeds werden uitgevoerd waardoor de resultaten ervan met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.

De resultaten van de studies die de diagnostische accuraatheid bestudeerden, kunnen niet zomaar toegepast worden voor het gebruik van een POCT-toestel in de huisartsenpraktijk. Er bestond immers geen volledige uniformiteit tussen de verschillende studies met betrekking tot de gebruikte klinische beslisregels, referentiestandaarden en afkapwaarden (19,22,23,30,32). Ook de omstandigheden waarin de studies werden uitgevoerd, stemde niet altijd overeen met de werkelijkheid. Soms werd de POCT uitgevoerd door een ervaren laborant terwijl in werkelijkheid de huisarts de test zal uitvoeren (23,33). Daarnaast werden in een geïncludeerde meta-analyse ook patiënten op de spoedafdeling bestudeerd en niet alleen de huisartspopulatie (19). Deze spectrumbias kan een vertekend beeld geven afhankelijk van de subgroep van patiënten die wordt onderzocht (19,22,23). Naast de diagnostische accuraatheid is ook een sterke analytische accuraatheid van een POCT-toestel van groot belang. Voor D-dimeerwaarden die rond de cut-off liggen, is het immers belangrijk een precieze en nauwkeurige meting te bekomen. Studies die de analytische accuraatheid van D-dimeer POCT-toestellen controleerden, zijn echter schaars. Daarom werd er een pilootstudie onder leiding van Sanne Put uitgevoerd die de analytische accuraatheid en de haalbaarheid van het gebruik van de Cobas h232 D-dimeer POCT in de huisartsenpraktijk bestudeert.

Hoe groot de tijdswinst is dat een D-dimeer POCT kan bieden ten opzichte van een conventionele bepaling is niet helemaal duidelijk in de huisartsensetting. Binnen de ziekenhuissetting werd een duidelijke tijdswinst aangetoond bij het gebruik van een D-dimeer POCT op de spoedgevallendienst waardoor men kan vermoeden dat ook de tijdsreductie binnen de huisartsensetting minstens even hoog kan zijn (28,29). Het aantonen van deze tijdswinst binnen de huisartsensetting is echter veel complexer aangezien een conventionele D-dimeerbepaling afhankelijk is van multipele factoren zoals het tijdstip van de bloedafname, het aantal ophaalronden van het laboratorium en de tijd tussen beiden. De klinische impact van deze tijdswinst op de gezondheid van de patiënt werd nog niet grondig bestudeerd (34).

Ook de resultaten van de studies die de kostenefficiëntie van de D-dimeer POCT bestudeerden kunnen niet letterlijk toegepast worden in de huisartsensetting van België aangezien deze studies uitgevoerd werden in Nederland en niet elk land dezelfde financiering van het zorgsysteem hanteert. (16,31). Doch werd er in deze studies vermeld dat deze resultaten richtinggevend zijn voor landen met een sterke focus op de huisartsensetting zoals België.

Naast de limitaties van de uitgevoerde studies zijn er nog enkele bevindingen waarmee rekening gehouden moet worden als men de D dimeer POCT wil implementeren in de huisartsenpraktijk. Regelmatige kwaliteitscontroles zijn onontbeerlijk om een goede werking van de POCT-toestellen en

alle voordelen die hieraan verbonden zijn, te verzekeren (35). Deze kwaliteitscontroles zijn moeilijker uit te voeren in de huisartsenpraktijk dan in een ziekenhuissetting omdat deze in het ziekenhuis steeds onder toezicht staan van een klinisch bioloog. In België is er nog geen wettelijk kader dat het gebruik van POCT toelaat binnen de huisartsenpraktijk. Een opzet hiertoe werd wel gecreëerd door de werkgroep POCT van de Nationale Commissie Klinische Biologie (36,37). Zij stellen als hoofdvoorwaarde dat een erkend medisch laboratorium de implementatie, organisatie en kwaliteitsbewaking van de resultaten mede onder zijn verantwoordelijkheid neemt. Een klinisch bioloog van een erkend medisch laboratorium zal dan fungeren als POC coördinator. Deze POC coördinator zal bijgevolg verschillende taken op zich nemen zoals het trainen van de gebruikers, het aanreiken van POCT-toestellen met bijhorend materiaal en het organiseren alsook het controleren van de kwaliteitscontroles (27). Deze opzet werd recent uitgetest bij een pilootstudie omtrent het gebruik van een NT-proBNP POCT in de Vlaamse huisartsenpraktijk (38). Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid waakt in België als onafhankelijk organisme mee over de kwaliteit van de POCT (39).

De resultaten van de opleidingsmodule dienen ook kritisch bestudeerd te worden. De opleidingsmodule werd op twee aparte dagen in de week en in 2 verschillende weken gepresenteerd om zoveel mogelijk participerende huisartsen de kans te geven hierop aanwezig te zijn. Desondanks volgden slechts 14 van de 25 participerende huisartsen de opleidingsavond. Om tegemoet te komen aan de resterende huisartsen werd de opleiding nogmaals gepresenteerd tijdens een bezoek aan hun praktijk. Echter waren deze omstandigheden minder ideaal dan tijdens de opleidingsavonden. De reden hiervoor is dat de huisartsen gedurende de dag minder tijd konden vrij maken en de opleiding geregeld onderbroken werd door telefoongesprekken. Om de kwaliteit van de opleiding te garanderen, werd de opleidingsmodule ook ingesproken en werd deze verstuurd naar alle participerende huisartsen. Er gelden beperkingen om conclusies te kunnen trekken in verband met het effect van deze opleidingsmodule. Het aantal participerende huisartsen was klein alsook de huisartsen die deelnamen aan de georganiseerde opleidingsavonden. Bijgevolg was ook het aantal bruikbare vragenlijsten omtrent de opleidingsmodule beperkt.

De gevonden resultaten wijzen er op dat het gebruik van de D-dimeer POCT bij patiënten met het vermoeden van VTE mogelijks een meerwaarde in de huisartsenpraktijk kan bieden. D-dimeerbepaling neemt jaar na jaar toe en gaat vaker de diagnose van VTE vooraf. Implementatie ervan in is echter nog niet vanzelfsprekend gezien er limitaties zijn bij de reeds uitgevoerde studies. Zo is er geen volledige uniformiteit wat betreft de uitvoering van de verschillende diagnostische accuraatheidstudies. Bovendien is de klinische impact van de tijdswinst op de gezondheid van de patiënt nog niet grondig onderzocht. Daarnaast zijn er in België geen kosten-efficiëntiestudies uitgevoerd en is er geen wettelijk kader voor handen. De opleidingsmodule werd voor een kleine groep aan huisartsen gepresenteerd en het aantal bruikbare vragenlijsten was beperkt. Om het gebruik van een D-dimeer POCT in de huisartsenpraktijk te implementeren, is verder onderzoek binnen de huisartsenpopulatie noodzakelijk.

Conclusie

VTE is een aandoening met ernstige klinische consequenties die zich vaak voor het eerst bij de huisarts presenteert. De huisarts is bijgevolg vragende partij voor de komst van de nieuw ontwikkelde D-dimeer POCT-toestellen. Het gebruik van D-dimeerbepalingen in de huisartsenpraktijk neemt immers ook elk jaar toe. De D-dimeer POCT is diagnostisch accuraat, sneller en kostenefficiënter dan een conventionele D-dimeerbepaling in het laboratorium en zou een meerwaarde kunnen bieden in de huisartsenpraktijk. Huisartsen lijken met een opleidingsmodule op korte tijd getraind te kunnen worden voor het correct gebruik van de D-dimeer POCT Cobas h232. De implementatie in de huisartsgeneeskunde laat op zich wachten door het gebrek aan studies die de klinische impact bestuderen en studies die uitsluitend in de huisartsensetting worden uitgevoerd. Daarnaast ontbreekt een wettelijk kader hiervoor in België. Verder onderzoek binnen de huisartsenpopulatie is noodzakelijk om het gebruik van een D-dimeer POCT in de huisartsenpraktijk te implementeren.

Dankwoord

Deze masterproef zou niet tot stand zijn gekomen zonder de steun van onderstaande personen. Hier wens ik hen dan ook ten zeerste voor te bedanken.

Vooraleerst wil ik mijn dank betuigen aan mijn promotor Bert Vaes voor de begeleiding en de constructieve feedback tijdens het hele proces.

Daarnaast wil ik zeker ook Annelien Jadoul bedanken om mij met veel geduld en met aanstekelijk enthousiasme te blijven ondersteunen in het maken van deze masterproef.

Als laatste wens ik mijn moeder Inge Verbruggen te bedanken voor de onvoorwaardelijke steun in al de jaren die tot dit punt hebben geleid.

Referenties

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):3–14.
2. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën Juryrapport. 2013.
3. Adelborg K, Sundbøll J, Sørensen HT. Arterial cardiovascular events and mortality following venous thromboembolism. 2015;3(9):12–3.
4. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thromb Haemost. 2007;98(2):756–64.
5. Barco S, Woersching AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CEK. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2015;115(3).
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Fallon WMO, Iii LJM. Predictors of Survival After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Arch Intern Med. 1999;159:445–53.
7. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033–80.
8. Wells PS, Owen C. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis ? 2014;295(2):199–207.
9. Wells PS, Ginsberg J, Anderson D, Al; E. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. Ann Intern Med [Internet]. 1998 Dec 15;129(12):997. Available from: https://annals-org.kuleuven.ezproxy.kuleuven.be/aim/fullarticle/712387/use-clinical-model-safe-management-patients-suspected-pulmonary-embolism
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med [Internet]. 2003;349(13):1227–35. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa023153
11. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: A systematic review. Am J Med. 2004;117(9):676–84.
12. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism: An update. N Am J Med Sci. 2014;6(10):491–9.
13. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. T he Accuracy of the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay D -Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism : A Meta-Analysis. Ann Emerg Med. 2002;40(August):133–44.
14. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Ann Intern Med. 2004;140(January 2003):589–607.
15. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. J Thromb Haemost. 2007;5(2):296–304.
16. Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Büller HR, Hoes AW, Moons KGM, Oudega R, et al. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. J Thromb Haemost. 2009;7(12):2042–9.
17. Howick J, Cals JWL, Jones C, Price CP, Plüddemann A, Heneghan 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(8).
18. Cals JWL, Schols AMR, Weert HCPM Van, Stevens F, Zeijen CGIP, Holtman G, et al. Sneltesten in de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158(A8210):1–7.
19. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: A diagnostic meta-analysis. BMJ. 2009;339(7718):450.
20. Department of general practice Kul. Intego-project [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 25]. Available from: http://www.intego.be
21. Truyers C, Goderis G, Dewitte H, Akker M, Buntinx F. The Intego database : background , methods and basic results of a Flemish general practice-based continuous morbidity registration project. BMC Med Inform Decis Mak. 2014;14(48):1–9.
22. Flatland B, Friedrichs KR, Klenner S. Differentiating between analytical and diagnostic performance evaluation with a focus on the method comparison study and identification of bias. Vet Clin Pathol. 2014;43(4):475–86.
23. Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJM, Oudega R, Blikman MJC, Wijland R, et al. Diagnostic accuracy and

user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. Clin Chem. 2010;56(11):1758–66.
24. Song J, Kweon TD, Song Y, Lee EY, Kim SJ, Park R. Analytical and Clinical Performance of a New Point of Care LABGEO IB D-Dimer Test for Diagnosis of Venous Thromboembolism. Ann Clin Lab Sci. 2014;44(3):254–61.
25. Sidelmann JJ, Gram J, Larsen A, Overgaard K, Jespersen J. Analytical and clinical validation of a new point-of-care testing system for determination of D-Dimer in human blood. Thromb Res [Internet]. 2010;126(6):524–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.08.012
26. Legnani C, Fariselli S, Cini M, Oca G, Abate C, Palareti G. A new rapid bedside assay for quantitative testing of D-Dimer (Cardiac D-Dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. Thromb Res. 2003;111:149–53.
27. Larsson A, Greig-pylypczuk R, Huisman A. The state of point-of-care testing : a european perspective. Ups J Med Sci. 2015;120(1):1–10.
28. Sen B, Kesteven P, Avery P. Comparison of D-dimer point of care test (POCT) against current laboratory test in patients with suspected venous thromboembolism (VTE) presenting to the emergency department (ED). J Clin Pathol. 2014;67:437–40.
29. Lee-lewandrowski E, Nichols J, Cott E Van. Implementation of a Rapid Whole Blood D-Dimer Test in the Emergency Department of an Urban Academic Impact on ED Length of Stay and Ancillary Test Utilization. Am J Clin Pathol. 2009;132:326–31.
30. Büller HR, Cate-hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R. Annals of Internal Medicine Article Safely Ruling Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care. 2009;229–36.
31. Hendriksen JMT, Geersing G, Voorthuizen SC Van, Oudega R, Cate-hoek AJ, Joore MA, et al. The cost – effectiveness of point-of-care D-dimer tests compared with a laboratory test to rule out deep venous thrombosis in primary care. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2015;15(1):125–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1586/14737159.2015.976202
32. Geersing GJ, Erkens PMG, Lucassen WAM, Büller HR, Ten Cate H, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in Primary care: Prospective cohort study. BMJ. 2012;345(7880):1–10.
33. Cals J, Stakenborg J, Dinant G, Willemsen R, Schols A. Point-of-care-tests bij patiënten met acute cardiopulmonale symptomen. Huisarts Wet. 2018;(61):1–8.
34. Schols AMR, Stakenborg JPG, Dinant G, Willemsen RTA, Cals JWL. Point-of-care testing in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms : a systematic review. Fam Pract. 2018;35(1):4–12.
35. Antovic JP. Point-Of-Care D-dimer Testing. J Med Biochem. 2010;29(4):282–7.
36. Vaes B. Point-of-Care testing in de huisartsenpraktijk: Voorstel tot wettelijk kader en use case. Pentalfa. 2018;
37. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. POCT algemene aanbevelingen [Internet]. [cited 2018 Jun 15]. Available from: https://www.wiv-isp.be/QML/commission/document_nl/aanbevelingen_POCT.htm
38. Hex C, Smeets M, Penders J, Hoof V Van, Verbakel J, Buntinx F, et al. Accuracy , user-friendliness and usefulness of the Cobas h232 point-of-care test for NT-proBNP in primary care. J Clin Pathol. 2018;71:539–45.
39. Federale overheid and de Belgische federatie van de industrie van de Medische Technologieën (BeMedTech). Toekomstpact Medische Technologie. 2016;32. Available from: https://www.fagg-afmps.be/nl/news/pact_medische_technologie_overheid_en_industrie_werken_samen_aan_meer_veiligheid_en_kwaliteit

Bijlagen

Bijlage 1: Intego-protocol onderzoeksvragen

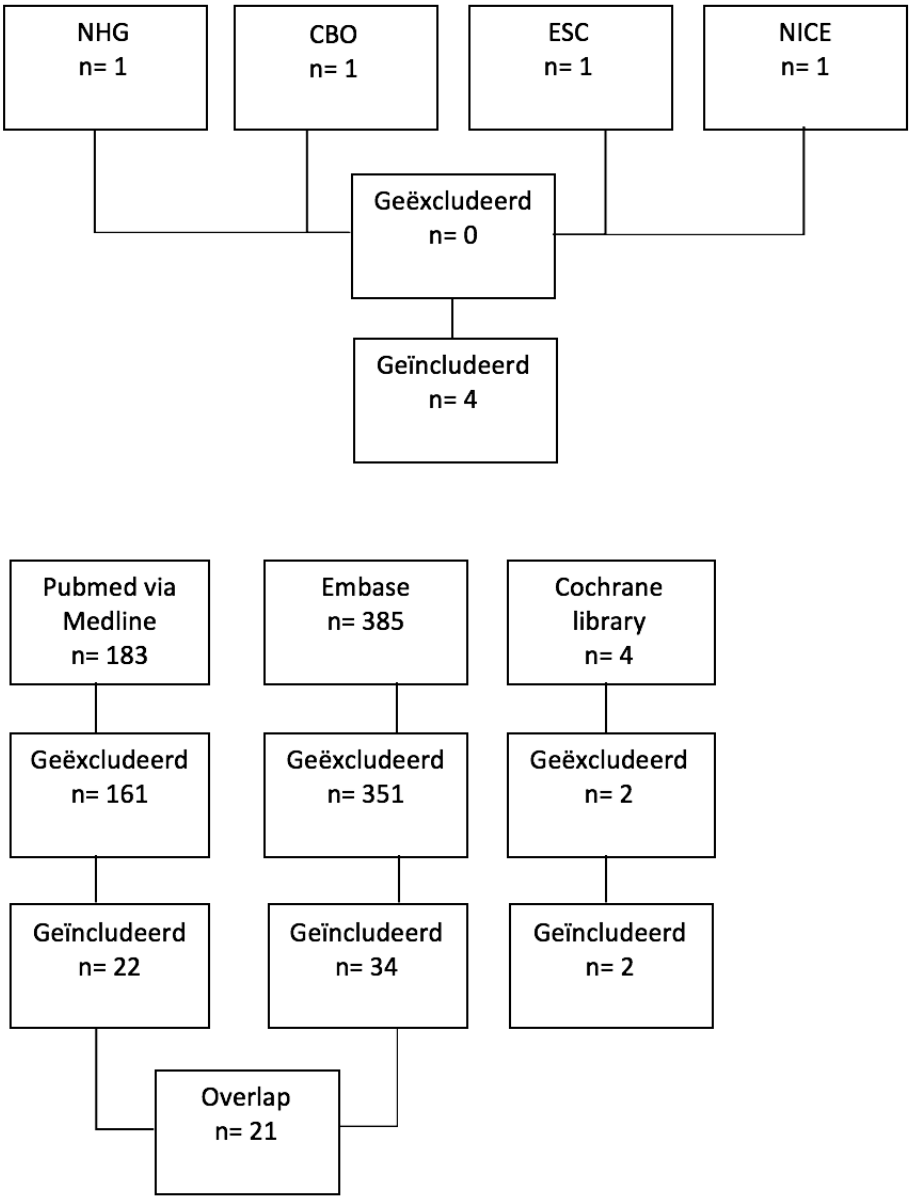
1. Hoe frequent werden D-dimeren via het laboratorium bepaald?
2. Hoe frequent werden D-dimeren via het laboratorium bepaald waarbij een diagnose van DVT (ICPC – K94.01) en/of LE (ICPC – K93) binnen de 2 weken werd gesteld?[1] Zien we een toename in de tijd?
3. Wat is de incidentie van DVT en LE? Zien we een toename in de tijd?
4. Wat is het profiel van de patiënt doorheen de tijd waarbij een DVT of LE werd vastgesteld?[1]
    a. Onderverdeling in leeftijdscategorieën
    b. Onderverdeling in geslacht
    c. Onderverdeling in comorbiditeiten:
        i. Diabetes:
            1. T90.01 - Type 1
            2. T90.02 - Type 2
        ii. Stollingsstoornissen
            1. B83.01 - Hemofilie A/B
            2. B83.06 - Verhoogde stollingsneiging
        iii. Systemische oestrogenen
            1. W11 - Orale anticonceptie
            2. (Ring of pleister worden niet apart geclassificeerd)
        iv. DVT/LE in de voorgeschiedenis
        v. Maligniteit

A79 - Maligniteit met onbekende primaire lokalisatie B72 - Ziekte van Hodgkin/ non-Hodgkin Lymfoom B73 - Leukemie B74 - Andere maligniteit bloed/lymfestelsel D74 - Maligniteit maag D75 - Maligniteit colon/rectum D76 - Maligniteit pancreas D77 - Andere/niet-gespecif.maligniteit spijsverteringsorganen F74.01 - Maligniteit oog/adnexen H75.01 - Maligniteit oor K72.01 - Maligniteit hartvaatstelsel	L71.01 - Maligniteit bewegingsapparaat N74 - Maligniteit zenuwstelsel R84 - Maligniteit bronchus/long R85 - Andere maligniteit luchtwegen S77 - Maligniteit huid/subcutis T71 - Maligniteit schildklier U75 - Maligniteit nier U76 - Maligniteit blaas U77 - Andere maligniteit urinewegen W72 - Maligniteit in verband met zwangerschap X75 - Maligniteit cervix uteri X76 - Maligniteit borst vrouw X77 - Andere maligniteit geslachtsorganen vrouw Y77 - Maligniteit prostaat Y78 - Andere maligniteit geslachtsorganen/borsten man

Bron:

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. ICPC-online. [Internet]. [cited 2018 jun 11]. Available from: https://www.nhg.org/themas/publicaties/icpc-online

Bijlage 2: Flowchart literatuuronderzoek



NHG = Nederlands Huisartsen Genootschap
CBO = Centraal BegeleidingsOrgaan/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
ESC = European Society of Cardiology
NICE = The National Institute for Health and Care Excellence

Bijlage 3: Opleidingsmodule

D-DIMEREN POINT-OF-CARE TESTING IN DE HUISARTSENPRAKTIJK: EEN PILOOTSTUDIE

MaNaMa thesis
Haio's: **Sanne Put**
Pieter Siemons
Promotor: **Bert Vaes**

INHOUDSTAFEL

1. Veneuze trombo-embolie
2. Klinische beslisregel van Wells
3. D-dimeer POCT
4. Pilootstudie
5. Cobas h232

INHOUDSTAFEL

1. **Veneuze trombo-embolie**
2. Klinische beslisregel van Wells
3. D-dimeer POCT
4. Pilootstudie
5. Cobas h232

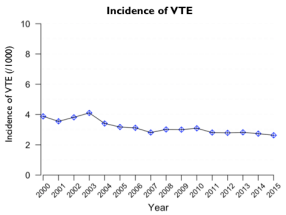
1. VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

Wat?
- Verzamelnaam voor DVT en LE
- Derde meest voorkomende cardiovasculaire aandoening

Incidentie?
- In België 1 tot 3 op 1.000 inwoners (RIZIV)



DATA INTEGO



2015: 2,6 / 1.000 inwoners

2000: 3,9 / 1.000 inwoners

1. VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

Impact?
- Morbiditeit en mortaliteit
- Jaarlijks 543.000 VTE-gerelateerde doden in Europa
- Jaarlijkse kost van 3.07 miljard euro

1. VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

Risicofactoren?
- Beschadiging vaatwand
- Stase van het bloed
- Afwijkende samenstelling van het bloed
- Idiopatisch

} **Triade van Virchow**

DATA INTEGO

Profiel risicopatiënt

Variables	2000-2003	2004-2007	2008-2011	2012-2015
Total (DVT/LT)	1399	1448	1515	1275
Mean Age (sd)	61.6(16.2)	61.7(17.1)	62.2(16.9)	61.4(18.3)
Females	986(70%)	948(65%)	953(63%)	832(65%)
Cancer	65(5%)	87(6%)	131(9%)	128(10%)
Diabetes	118(8%)	144(10%)	194(13%)	167(13%)
Previous DVT/LT	224(16%)	240(17%)	265(17%)	204(16%)

1. VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

Kliniek?

DVT
Roodheid
Warmte
Drukpijn
Zwelling

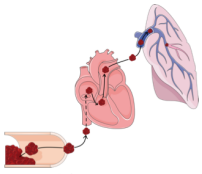


→ **Klachten kunnen erg aspecifiek zijn**

1. VENEUZE TROMBO-EMBOLIE

Kliniek?

LE
(sub)acuut dyspnee
Tachypnee
Tachycardie
Pijn op de borst
Pijn bij ademhaling
Prikkelhoest
Hemoptoë



→ **Klachten kunnen erg aspecifiek zijn**

INHOUDSTAFEL

1. Veneuze trombo-embolie
2. **Klinische beslisregel van Wells**
3. D-dimeer POCT
4. Pilootstudie
5. Cobas h232

2. BESLISREGEL VAN WELLS

Waarom?

- Klinische presentatie vaak afspecifiek
- Slechts 10-20% effectief bevestigd
- Efficiëntere zorg

2. BESLISREGEL VAN WELLS

Wat?

- Anamnese en klinisch onderzoek
  - Laag risico → D-dimeerbepaling
  - Hoog risico → Doorverwijzing

2. BESLISREGEL VAN WELLS

Coagulatie start
↓
Fibrinogeen
↓
Fibrine monomeren
↓
Fibrine polymeren
↓
Fibrinolyse
↓
D-dimeren



2. BESLISREGEL VAN WELLS

D-dimeerbepaling

Negatieve Predictieve Waarde (NPV) ~ 99%

→ Excellente test ter **uitsluiting** bij laag risico

Negatieve D-dimerentest = GEEN VTE

2. BESLISREGEL VAN WELLS

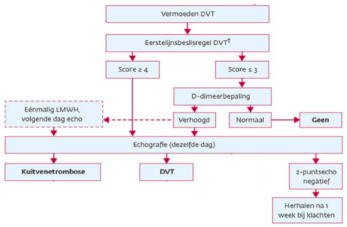
Beslisregel DVT

Beslisregel en risicoscore (Eerstelijnsbeslis-regel DVT)

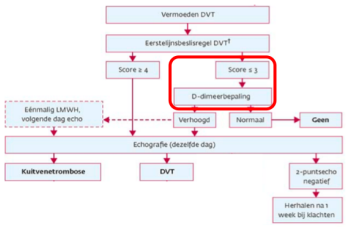
1.	Mannelijk geslacht	1
2.	Gebruik systemische oestrogenen (zoals anticonceptiepil, hormoonring/pleister) of prikpil[5]	1
3.	Aanwezigheid maligniteit	1
4.	Operatie ondergaan in de laatste maand	1
5.	Afwezigheid van trauma dat zwelling in kuit verklaart	1
6.	Uitgezette venen van het been	1
7.	Verschil maximale kuitomvang ≥ 3 cm	2

Score ≤ 3: niet verhoogd, bepaal D-dimeer
Score ≥ 4: verhoogd, vraag echografie van het been aan

2. BESLISREGEL VAN WELLS



2. BESLISREGEL VAN WELLS



2. BESLISREGEL VAN WELLS

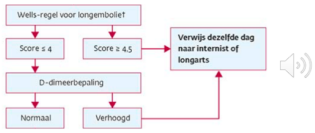
Beslisregel longembolie

Beslisregel en risicoscore (Wells-regel longembolie)

1.	Klinische tekenen van trombosebeen (ten minste zwelling en pijn bij palpatie)	3
2.	Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose	3
3.	Hartfrequentie > 100/min	1,5
4.	Immobilisatie (ten minste drie dagen) of operatie in vier voorafgaande weken	1,5
5.	DVT of longembolie in voorgeschiedenis	1,5
6.	Hemoptoë	1
7.	Maligniteit (tot zes maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie)	1

Score ≤ 4: niet verhoogd, bepaal D-dimeer
Score ≥ 4,5: verhoogd, verwijs naar internist of longarts

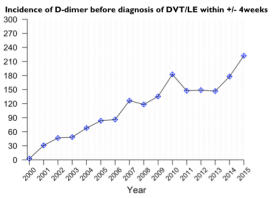
2. BESLISREGEL VAN WELLS



2. BESLISREGEL VAN WELLS



DATA INTEGO



2000: 0,26%

2005: 8,3%

2015: 22,2 %

INHOUDSTAFEL

1. Veneuze trombo-embolie
2. Klinische beslisregel van Wells
3. **D-dimeer POCT**
4. Pilootstudie
5. Cobas h232

3. D-DIMEER POCT

Wat?

- Point-Of-Care testing (POCT)
- Klein en mobiel toestel
- Kwalitatieve of kwantitatieve testing van D-dimeren

3. D-DIMEER POCT

Waarom? (1/2)

- Beschikbaar ter plaatse
- Vlot en gemakkelijk gebruik
- Resultaat binnen minuten ipv uren
- Patiënt en arts minder lang in het ongewisse
- Patiënt gespaard van beeldvorming ofwel snellere behandeling

3. D-DIMEER POCT

Waarom? (2/2)

- Spoeddiensten minder belast
- Verwijzing met 50% gereduceerd
- Minder gebruik van financiële middelen
- Besparing van138 euro per voor-DVT-verdachte patiënt

3. D-DIMEER POCT

Diagnostische accuraatheid

- Bewezen een DVT of LE uit te sluiten
- Een duplex of longscintigrafie wordt overbodig bij laag risico

→ POCT is een veilige en kosten-effectieve test

3. D-DIMEER POCT

94% van de Vlaamse huisartsen
zegt uit te kijken naar
de implementatie van de D-dimeer POCT

INHOUDSTAFEL

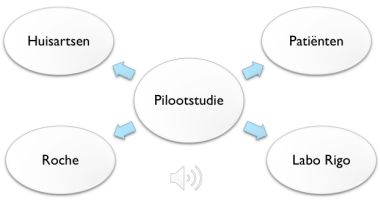
1. Veneuze trombo-embolie
2. Klinische beslisregel van Wells
3. D-dimeer POCT
4. **Pilootstudie**
5. Cobas h232

4.PILOOTSTUDIE

Doel?

- Past het gebruik van de D-dimeren POCT in het diagnostisch proces van de huisarts?
- Is het een gebruiksvriendelijk toestel?
- Wordt het gezien als een nuttige test?
- Correleren de resultaten van de POCT met die van het laboratorium?

4.PILOOTSTUDIE



4.PILOOTSTUDIE

Huisartsen
- 8 Huisartspraktijken
- 25 Huisartsen
- 6 maanden onderzoek
- 150 patiënten

Patiënten
- Elke patiënt met vermoeden van een VTE

4.PILOOTSTUDIE

Roche diagnostics
- 8 POCT-toestellen cobas h232
- Strips en controle materiaal zijn voorzien

Labo Rigo
- o.l.v. klinisch bioloog Dr. Patrick Debeuf als point-of-care-coördinator
- Ophalen en leveren van stalen
- Uitvoeren labotesten

4.PILOOTSTUDIE

Vragenlijst deelnemende huisartsen
- Voor én na de studie:
  - Nut
  - Haalbaarheid
  - Gebruik toestel

Papieren voor patiënt
- Informed consent

4.PILOOTSTUDIE

Registratieformulier
- Patiëntkarakteristieken
- Symptomen
- POCT- en labowaarde D-dimeer met diagnose



4.PILOOTSTUDIE

Hoe?

Vermoeden van DVT/LE
↓
Beslisregel van Wells
↓
Laag of hoog risico
↓
Bloedname
↙ ↘
1x blauwe tube (citraat) — 1x groene tube (heparine)
↓ ↓
Labo — POCT

4.PILOOTSTUDIE

Hoe?

Vermoeden van DVT/LE
↓
Beslisregel van Wells
↓
Laag of hoog risico
↓
Bloedname
↙ ↘
1x blauwe tube (citraat) — 1x groene tube (heparine)
↓ ↓
Labo — POCT

→ **Registratieformulier:**
- Patiëntkenmerken
- Symptomen
- Resultaten

4.PILOOTSTUDIE

Ophaling?
- Na telefonisch contact Labo Rigo
- Specifieke frigobox voor stalen per praktijk
- Aparte aanvraagbonnen

Verwerking?
- Stalen naar labo Rigo

Resultaten?
- Snel beschikbaar online en in dossier
- Neerschrijven op registratieformulier studie

INHOUDSTAFEL

1. Veneuze trombo-embolie
2. Klinische beslisregel van Wells
3. D-dimeer POCT
4. Pilootstudie
5. **Cobas h232**

5.COBAS H232



- D-dimeren
- Troponine T
- NT-proBNP
- CK-MB

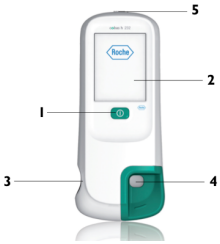
5.COBAS H232

Benodigdheden?

- Cobas h232
- Oplader
- Liquide kwaliteits-controle flacons
- Droge kwaliteits-controle strips
- Teststrip
- Pipetten
- Heparine-tube



5.COBAS H232



1. Aan/uit-knop
2. Touchscreen
3. Teststripgeleider
4. Aanbrengen van het staal
5. Codechip

5.COBAS H232

Liquide kwaliteitscontrole (LQC)

- Controle voor accuraatheid, nauwkeurigheid en precisie
- 1x/ maand



5.COBAS H232

Instrumentele, droge kwaliteitscontrole (IQC)

- Controle voor de optische werking van de meter
- 1x daags bij gebruik, QC-blokkering
- IQC low-test: voor de onderlimiet
- IQC high-test: voor de bovenlimiet
- Tube dient steeds goed afgesloten te worden



5.COBAS H232

Teststrip

- Bewaren in de koelkast
- Bij kamertemperatuur slechts 1 week houdbaar
- Meteen bruikbaar na uit koelkast te halen
- Na openen van zakje, 15 min. bruikbaar.



5.COBAS H232

Pipet en heparinetube

- Opzuigen van bloed uit heparinetube (150microL)
- Om bloed aan te brengen op de teststrip



5.COBAS H232

Codechip

- Bevat test- en lot-specifieke informatie
- Aanwezig bij elke verpakking van kwaliteitscontroles en teststrips.
- Dient éénmalig ingegeven te worden.





5.COBAS H232

Hoe voer ik een meting uit?

5.COBAS H232

Stap 1. Aan-knop induwen



Stap 2. Automatische functietest



5.COBAS H232

Stap 3. Voer de kwaliteitscontrole (QC) uit (cfr. Infra)

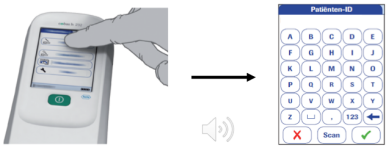
Bij elk gebruik: 1x instrumentele, droge controle

Maandelijks: 1x liquide controle



5.COBAS H232

Stap 4. Patiëntentest aanklikken en ID-nummer ingeven



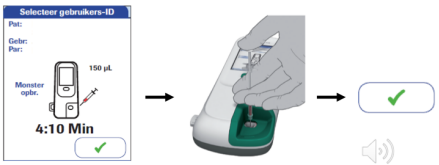
5.COBAS H232

Stap 5. Plaats een teststrip in het toestel



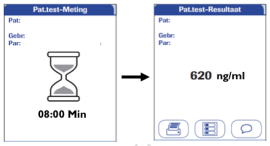
5.COBAS H232

Stap 6. Pipeteer 150 microL bloed uit de afgenomen heparinetube en plaats dit op de teststrip



5.COBAS H232

Stap 7. Na 8 minuten krijgt u het resultaat

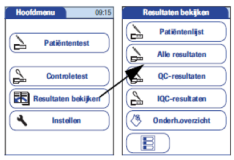


5.COBAS H232

Stap 1. Aan-knop induwen
Stap 2. Automatische functietest
Stap 3. Voer de kwaliteitscontrole (QC) uit
Stap 4. Patiëntentest aanklikken en ID-nummer ingeven
Stap 5. Plaats een teststrip in het toestel
Stap 6. Pipeteer 150 microL bloed uit de afgenomen heparinetube en plaats dit op de teststrip
Stap 7. Na 8 minuten krijgt u het resultaat

5.COBAS H232

Meetresultaten herbekijken



5.COBAS H232

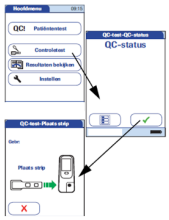
Hoe voer ik een dagelijkse instrumentele, droge kwaliteitscontrole uit?



5.COBAS H232

Een Instrumentele, droge kwaliteitscontrole (IQC) uitvoeren

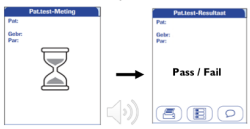
Stap 1. Selecteer Controletest
Stap 2. Duw op ✓
Stap 3. Plaats de teststrip in het toestel



5.COBAS H232

Een Instrumentele, droge kwaliteitscontrole (IQC) uitvoeren

Stap 4. Na een wachttijd krijgt u het bericht van een Pass of Fail
Stap 5. U herhaalt dit voor IQC high of IQC low



5.COBAS H232

IQC fail

- Herhaal de test opnieuw
- Worden de strips goed bewaard in de tube?
- Contacteer ons of de point-of-care coördinator

5.COBAS H232

Hoe voer ik de maandelijkse liquide kwaliteitscontrole uit?



5.COBAS H232

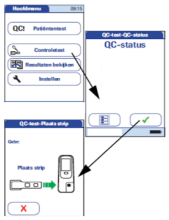
Een liquide kwaliteitscontrole (LQC) uitvoeren

Stap 1. Open de flacons en vul aan met 1ml gedistilleerd water, zwenk en wacht 15 min.

Stap 2. Selecteer Controletest

Stap 3. Duw op ✓

Stap 4. Plaats de teststrip in het toestel



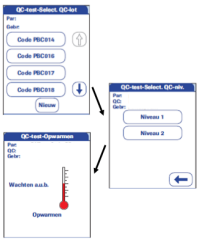
5.COBAS H232

Een liquide kwaliteitscontrole (LQC) uitvoeren

Stap 5. Kies de code van het gebruikte controlemateriaal

Stap 6. Selecteer het niveau van controle (niveau 1 of 2)

Stap 7. De teststrip warmt op

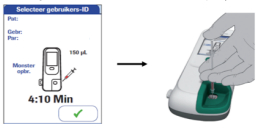


5.COBAS H232

Een liquide kwaliteitscontrole (LQC) uitvoeren

Stap 8. Het pipetsymbool verschijnt waarbij u 5 minuten de tijd heeft om de controle aan te brengen

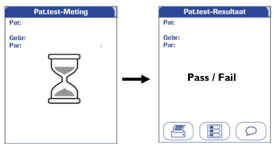
Stap 9. U brengt 150 microL van het controleflesje op de teststrip



5.COBAS H232

Een liquide kwaliteitscontrole (LQC) uitvoeren

Stap 10. Na een wachttijd krijgt u het bericht van een Pass of Fail



5.COBAS H232

Een liquide kwaliteitscontrole (LQC) uitvoeren

Stap 11. Herhaal voor het volgende niveau

Stap 12. Plaats de flacons hierna in de diepvries.
Laat deze eerst 15 min ontdooien vooraleer u ze opnieuw gebruikt over 1 maand.

5.COBAS H232

LQC fail

- Diende u correct 150 microL toe?
- Mogelijks een verwisseling tussen de flacon van niveau 1 en niveau 2?
- Herhaal de test opnieuw
- Contacteer ons of de point-of-care coördinator

5.COBAS H232

Wat bij problemen?

5.COBAS H232

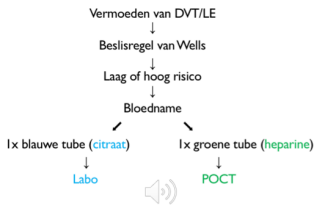
Problemen oplossen

- Op de display verschijnt een voorgestelde actie om het probleem op te lossen
- Het toestel kan na het verdwijnen van de foutmelding opnieuw gebruikt worden
- Reset = 12 seconden aan/uit-knop ingedrukt houden

SAMENVATTING

- Kliniek erg aspecifiek
- Klinische beslisregel van Wells
- D-dimeerbepaling test ter uitsluiting van VTE bij laag risico
- POCT bewezen veilig en kosteneffectief

SAMENVATTING



→ **Registratieformulier:**
Patiëntkenmerken
Symptomen
Resultaten

CONTACTGEGEVENS

Sanne Put – HAIO
E-mail: put.sanne@gmail.com
Gsm: 0485/12.26.19

Pieter Siemons – HAIO
E-mail: dr.pieter@deoudeschool.be
Gsm: 0472/42.98.38

Dr. Patrick Debeuf – POCC
E-mail: patrick@laborigo.be
Tel: 089/35.15.00

BRONNEN

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):3–14.

2. NHG. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. 2018;1–52.

3. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën Juryrapport. 2013.

4. Department of general practice Kul. Intego-project [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 25]. Available from: http://www.intego.be

5. Adelborg K, Sundbøll J, Sørensen HT. Arterial cardiovascular events and mortality following venous thromboembolism. 2015;3(9):12–3.

6. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thromb Haemost. 2007;98(2):756–64.

7. Barco S, Woersching AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CEK. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2015;115(3).

8. Wells PS, Owen C. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis ? 2014;295(2):199–207.

9. Wells PS, Ginsberg J, Anderson D, Al; E. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. Ann Intern Med [Internet]. 1998 Dec 15;129(12):997.

BRONNEN

10. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Ann Intern Med. 2013;(January 2003):589–607.

11. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. J Thromb Haemost. 2007;5(2):296–304.

12. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: A diagnostic meta-analysis. BMJ. 2009;339(7718):450.

13. Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJM, Oudega R, Blikman MJC, Wijland R, et al. Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. Clin Chem. 2010;56(11):1758–66.

14. Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Büller HR, Hoes AW, Moons KGM, Oudega R, et al. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. J Thromb Haemost. 2009;7(12):2042–9.

15. Büller HR, Cate-hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R. Annals of Internal Medicine Article Safely Ruling Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care. 2009;229–36.

BRONNEN

16. Howick J, Cals JWL, Jones C, Price CP, Pl?ddemann A, Heneghan 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(8).

17. Roche diagnostics. Cobas h232 Operator's Manual.

Bijlage 4: Diagnostische accuraatheid van de bestaande D-dimeer point-of-care toestellen

Toestel	Studie	Cut-off waarde	VTE		DVT		Draagbaar
			Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	
Cardiac	Geersing et al, 2010[23]	500 µg/L FEU			0,94 (0,88-0,99)	0,62 (0,58-0,67)	JA
	Geersing et al, 2009[19]	500 µg/L FEU	0,96 (0,91-0,98)	0,57 (0,52-0,62)			
Triage	Geersing et al, 2010[23]	196 µg/L FEU			0,97 (0,93-1,0)	0,48 (0,44-0,53)	JA
	Geersing et al, 2009[19]	0,35 µg/ml D-DU	0,93 (0,88-0,97)	0,48 (0,33-0,62)			
Clearview Simplify	Geersing et al, 2010[23]	80 µg/L			0,91 (0,85-0,98)	0,64 (0,60-0,69)	JA
	Geersing et al, 2009[19]	80 µg/L	0,87 (0,81-0,91)	0,62 (0,54-0,69)			
SimpliRED	Geersing et al, 2009[19]	200 µg/L	0,85 (0,78-0,90)	0,74 (0,69-0,78)			JA
LABGEO	Song et al, 2014[24]	0,45 µg/ml FEU	1,00 (0,93-100)	0,53 (0,38-0,68)			JA
Pathfast	Geersing et al, 2010[23]	570 µg/L FEU			0,98 (0,94-1,0)	0,39 (0,35-0,44)	NEE
Vidas	Geersing et al, 2010[23]	500 µg/L FEU			0,99 (0,96-1,0)	0,42 (0,37-0,46)	NEE
AQT	Sidelmann et al, 2010[25]	400 µg/L FEU			0,88 (0,77-0,94)	0,57 (0,47-0,66)	NEE

Bijlage 5: Verschil verwerking POCT vs Laboratorium

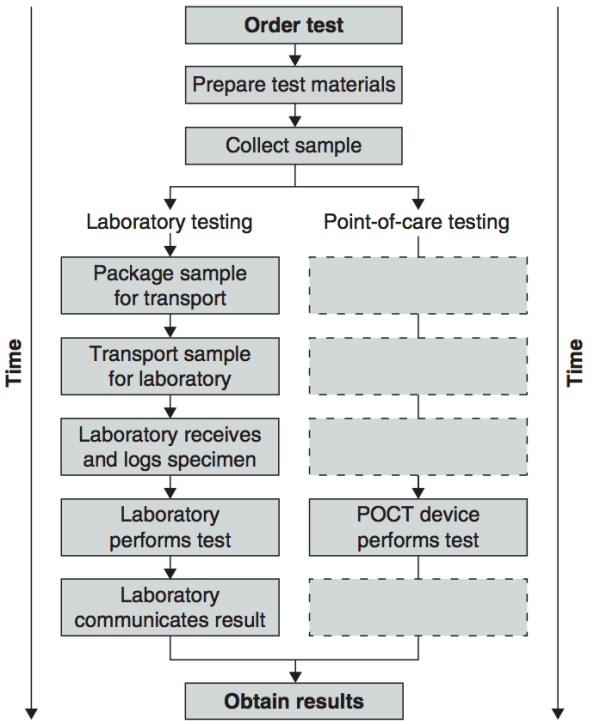


Figure 1. Diagram illustrating differences in processing between POCT and laboratory testing.

Bijlage 6: Goedkeuring protocol

Goedkeuring: masterproef "The added value of a D-dimer point-of-care test when suspecting a venous thromboembolism in primary care" (MP004393)

VERWIJDEREN BEANTWOORDEN ALLEN BEANTWOORDEN DOORSTUREN ...

SCONE <no-reply@gbiomed.kuleuven.be>
do 15/02/2018 16:27

Markeren als ongelezen

Aan: Pieter Siemons;

Vlag toevoegen voor opvolgen. Starten tegen donderdag 15 februari 2018. Eindigen tegen donderdag 15 februari 2018.

KU LEUVEN SCONE

Geachte professor,
Beste student,

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef integraal deel uitmaakt van een studie die reeds werd goedgekeurd door een erkend ethisch comité.

U hoeft bijgevolg geen nieuw dossier in te dienen in het kader van uw masterproef. Wel dient u het UZ/KU Leuven toe te voegen als nieuw deelnemend centrum aan het huidige dossier indien dit nog niet het geval was. Gelieve u bij het betreffende comité te informeren en u te conformeren aan de daar geldende procedures en hun adviezen te volgen.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij de goedkeuring om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet elke eerdere goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier bij het comité dat eerder uw dossier goedkeurde.

Veel succes!

Bijlage 7: Goedkeuring Ethische Commissie

FACULTEIT GENEESKUNDE
COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK/KLINISCH ONDERZOEK
U.Z. GASTHUISBERG E322
HERESTRAAT 49
B-3000 LEUVEN (BELGIUM)

Prof. F. Buntinx
Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

ONS KENMERK ML1723
LEUVEN, 01-11-20

Intego, een netwerk van geïnformatiseerde huisartspraktijken voor morbiditeits-registratie : consolidatie, continue kwaliteitsverbetering, en aanvulling met gegevens rond diagnostiek.

Geachte Collega,

In antwoord op uw brief van 25 oktober 2001 en na inzage van het bijgevoegd dossier meent de Commissie voor Medische Ethiek van de Faculteit Geneeskunde dat het voorgenomen onderzoek ethisch verantwoord is. De Commissie neemt hierbij nota van uw verklaring dat de patiëntgegevens enkel in geanonimiseerde vorm worden doorgegeven, zodat de privacy van de patiënten niet in het gedrang komt.

Met de meeste hoogachting,

Prof. Dr. P. De Schepper
Voorzitter

Prof. Dr. W. Heyns
Secretaris

Commissie voor Medische Ethiek/ Klinisch Onderzoek