Point-of-care complet formule testing bij de huisarts: diagnostische accuraatheid en potentieel gebruik via artsenbevraging

Thomas Verbrugghe, Klaus Wierinck, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jan Verbakel, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2021 – 2023]

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

Achtergrond: Verschillende nieuwe point-of-care (POC)-toestellen komen op de markt die nauwkeurig een complet-formule (COFO) kunnen bepalen. Een gedeeltelijke of volledige COFO behoort tot de meest aangevraagde labotesten in de huisartsgeneeskunde. Het is op dit moment onduidelijk wat de plaats is van point-of-care testing (POCT) COFO in de huisartsensetting en bij welke indicaties dit kan worden ingezet. Met een enquête bij huisartsen willen we het potentieel gebruik van POCT COFO bevragen om dan te linken met onze literatuurstudie wat betreft de beschikbare evidentie.

Methode: Enerzijds voerden we een systematische review uit in Embase, Cochrane en Medline naar artikels die POCT COFO op humaan bloed testten (zowel capillair als veneus), waarbij minstens een RBC-parameter (RBC, Hb of Hct) én een WBC parameter (granulocyten/neutrofielen of mononucleaire cellen/lymfocyten) bepaald werden. We gebruikten de QUADAS-2 criteria voor kwaliteitsbeoordeling. We bestudeerden het gebruikte POC-toestel, de accuraatheid ervan, de aard van de gebruikte stalen en de uitkomstmaat. Anderzijds bevroegen we via een elektronische enquête in totaal 325 Vlaamse huisartsen en huisartsen-in-opleiding uit ons regionaal netwerk naar potentieel gebruik van POCT COFO in de huisartssetting. De enquête liep van 20/11/2022 tot en met 1/2/2023.

Resultaten: De literatuurstudie levert 11 studies op waarin de onderzoekers POC COFO testen. Studies met POCT COFO zijn schaars. Er toont slechts 1 studie de klinische effectiviteit voor POCT COFO aan bij de monitoring van patiënten met acute leukemie. In het tweede deel beantwoordden 93 Vlaamse huisartsen en huisartsen-in-opleiding de enquête naar potentieel gebruik van POCT COFO in de huisartsensetting. Hierbij gaf respectievelijk 58% en 67% aan dat er een noodzaak was voor gebruik van POCT COFO in de huisartsenpraktijk en tijdens de wachtdienst/dringend huisbezoek. Er is consensus bij quasi alle artsen dat ze dit zouden inzetten bij jonge kinderen en vooral bij het bepalen van verder beleid (bv. bij keuze voor antibiotica). 91% van de artsen zou POCT COFO graag gecombineerd zien met CRP. 86,5% wil bij potentieel gebruik van dergelijk toestel minstens een WBC-differentiatie en 71% het hemoglobinegehalte.

Conclusie: We merken in onze enquête een duidelijke zorgnood bij Vlaamse huisartsen voor POC-bepaling van een complet-formule in de huisartsensetting. Hoewel recente POC COFO-toestellen door nieuwe technologie snelle, accurate en gebruiksvriendelijke metingen van hemoglobine en leukocyten (waaronder minstens een 5-delige leukocytendifferentiatie) in eerste lijn mogelijk maken, is er slechts beperkte evidentie om dit in te zetten bij triage van ernst bij infecties en anemie in urgentiesetting en bij het monitoren van patiënten ad risk voor agranulocytose. Er zou moeten verder onderzocht worden of bepaling van WBC of een leukocytendifferentiatie alleen of in combinatie met andere parameters het antibioticagebruik bij diagnostische twijfel kan doen dalen bij kinderen.

Kernwoorden: Complet-formule, COFO, POCT, point-of-care, leukocytendifferentiatie, WBC, huisartsen, enquête,

Inhoudstafel

Abstract **3**
Inhoudstafel **4**
Probleemstelling/ onderzoeksvragen **5**
Inleiding **6**
Methoden **8**
Literatuurstudie 8
Enquête 9
Resultaten literatuurstudie **11**
Beschikbare evidentie over POCT COFO 11
Evoluties over de tijd 15
Accuraatheid van bepaalde COFO parameters 16
Turnaround time (TAT) is afhankelijk van het aantal pre-analytische fouten 16
Flagging 17
Resultaten enquête **17**
Sociodemografische gegevens en praktijkwerking 17
Gebruik van sneltesten in de huisartsenpraktijk 19
Potentieel gebruik van COFO POC tester in de huisartsenpraktijk 20
Aan welke voorwaarden zou een POC COFO moeten voldoen om interessant te zijn? 23
Diepere analyseresultaten bij 4 subgroepen (zie supplementaire tabellen) 25
Discussie: **26**
Hoofdbevindingen 26
Vergelijking met de literatuur 27
Sterktes en zwaktes 28
Conclusies **29**
Supplementaire tabellen **29**
Bijlagen **33**
Bijlage 1: PRISMA checklist 33
Bijlage 2: protocol ethische commissie KULeuven 36
Bijlage 3: goedkeuring ethische commissie 51
Bijlage 4: informed consent 52
Bijlage 5: enquête 53
Literatuur **58**

Probleemstelling/ onderzoeksvragen

1) We onderzoeken via een systematische literatuurstudie de huidige wetenschappelijke evidentie voor gebruik van een point-of-care complet formule-sneltester (POC COFO) op humaan bloed waarbij studies:

- ofwel hemoglobine, erythrocyten of hematocriet én één of meerdere leukocyten (waaronder minstens granulocyten/neutrofielen of monocytaire cellen/lymfocyten) bepalen. De klemtoon ligt niet op bloedplaatjes, eosinofielen, basofielen of monocyten.
- We bekijken of er een leukocytendifferentiatie wordt bepaald.
- We bestuderen de gebruikte POC-toestellen en hun accuraatheid t.o.v. een referentiestandaard alsook bij welke pathologie / in welke doelgroep men dit toepast.
- We reflecteren over welke implicaties dit zou kunnen hebben voor potentieel gebruik in de verschillende settings binnen de huisartsgeneeskunde (HAP praktijk, wachtpost, huisbezoek).

2) We bevragen via een elektronische enquête Vlaamse huisartsen en huisartsen-in-opleiding uit ons netwerk over het (potentieel) gebruik van een POC (COFO)-apparaat. We hadden onder meer volgende onderzoeksvragen:

- Welke zijn de indicaties waarbij POCT COFO een meerwaarde kan betekenen in de huisartsgeneeskunde (praktijk, huisbezoek, wachtpost)?
- Welke zijn de argumenten pro en contra bij potentieel gebruik?
- Wat zou er nodig zijn om POCT COFO in de toekomst nuttig te maken bij inzet in de huisartsgeneeskunde?

Inleiding

Er komen steeds meer point-of-care (POC)-toestellen op de markt die labotesten op een snelle, betrouwbare en accurate manier kunnen uitvoeren en zo het beleid van de huisarts kunnen verbeteren[1–3]. Recent kwamen draagbare POC-toestellen op de markt die gebruik maken van innovatieve technologie om nauwkeurig een complet-formule (o.a. hemoglobine (Hb), totaal aantal witte bloedcellen (WBC), een drieledige of vijfledige leukocytendifferentiatie en bloedplaatjes) te bepalen met adequate detectie van abnormale leukocyten[2,4]. De parameters Hb, totale WBC en leukocytendifferentiatie behoren tot de meest aangevraagde labotesten in de huisartsgeneeskunde en worden vaak bepaald bij een preventieve bloedname/check-up, het monitoren van chronische aandoeningen, opsporen van hematologische aandoeningen waaronder anemie of bij inflammatoire/infectieuze pathologie[5,6]. Vaak zijn er geen indicaties om een complet-formule te bepalen volgens richtlijnen, maar bepalen huisartsen de complet-formule wel vaak[6]. Zo tonen diverse studies, waaronder een recente meta-analyse, dat bepaling van COFO bij een preventieve bloedname bij asymptomatische niet-zwangere personen niet leidt tot reductie van morbiditeit of mortaliteit[7–9]. Het *Center for Disease Control and Prevention* beveelt niet aan om te screenen met COFO, uitgezonderd bij zwangeren[7,10]. Verder toonde Casey et al aan in twee studies met respectievelijk 1959 en 120 kinderen met koorts en bovenste luchtweginfectie dat bepaling van het WBC-aantal via capillaire vingerprik met een POCT WBC (Hemocue) de huisartsen aanzette tot rationeler antibioticabeleid [11,12]. Hierbij daalde het voorschrijfgedrag van antibiotica sterk. Belangrijk is wel dat een hoge leukocytose nog altijd kan passen bij een virale infectie en dat een laag leukocytenaantal ook kan bij ernstige bacteriële infecties met bijvoorbeeld sepsis. Een systematische review door Van den Bruel et al. op spoedgevallendienst toonde later aan dat WBC-parameters (totale WBC, absolute neutrofielen, linksverschuiving) bij hoge cut-off hoogstens kunnen wijzen op een ernstige infectie bij kinderen met koorts, maar in vergelijking met CRP of procalcitonine niet nuttig zijn bij het uitsluiten ervan. Het bepalen van COFO op zich bij kinderen met ernstige infecties leek hier dan niet bruikbaar omwille van de beperkte uitsluitende of aantonende waarde[13].

Russell et al toonde via meta-analyse aan dat een neutrofilie in combinatie met een lymfopenie (ofwel hogere neutrofiel/lymfocytratio (NLR)) geassocieerd is met bacteriëmie en met mortaliteit in patiënten met sepsis. Verder is een hogere NLR geassocieerd met bacteriële lage luchtweginfectie bij patiënten met chronisch hartfalen, met een bacteriële etiologie en ernst van *community acquired pneumonia* en is het predictief voor pyelonefritis in kinderen met urineweginfecties en koorts. Een gedaalde lymfocyten/monocyten ratio (LMR) bij het respiratoir syncytieel virus (RSV) is dan weer geassocieerd met de ernst van de aandoening en een gedaalde LMR is geassocieerd met influenzavirus-infecties[14]. Bij COVID-19 was een hoge NLR alsook lymfocytopenie en trombocytopenie geassocieerd met de ernst, alhoewel er veel factoren deze ratio's kunnen verstoren, bijvoorbeeld toediening van glucocorticoïden[15,16]. Inderdaad, veel factoren zoals inspanning, roken, operatieve ingreep, stress, trauma, bepaalde medicatie, chronisch inflammatoire aandoeningen (waaronder bijvoorbeeld obesitas) of asplenie kunnen zorgen voor een leukocytose[17]. Het zou wel relevant kunnen zijn om patiënten te monitoren met risico op neutropene koorts, vanwege de vereiste directe ziekenhuisopname met toediening van breedspectrum antibiotica[18]. Verder wordt WBC-bepaling gebruikt bij het inschatten van de kans op appendicitis. Zowel in de ALVARADO-score (leukocytose >10,000/µL en linksverschuiving >75%) alsook de nieuwere RIPASA-score (aanwezigheid van leukocytose) helpen WBC-parameters bij het uitsluiten en aantonen van deze pathologie[19].

We vonden geen studies die tonen of Vlaamse/Belgische huisartsen reeds gebruik maken van POCT COFO/POCT WBC, maar wel bij pediaters. Bevraging bij 2851 pediaters (privé praktijk of hospitaal) naar inzet van POCT-apparaten bij kinderen met koorts leert dat het gebruik van POCT COFO sterk verschilt van land tot land [20]. Hierbij gebruikt een overgrote meerderheid van de pediaters in de ziekenhuizen van onder andere Finland, Zwitserland en Oostenrijk een POC COFO-toestel t.o.v. 20-39% in België.

Vooral in een ziekenhuissetting zien we dat pediaters in heel wat Europese landen meer POCT COFO gaan toepassen[20]. Belangrijke valkuilen hierbij houden ten eerste in dat gebruik in de eerste lijn van POCT niet altijd gestaafd is door wetenschappelijk onderzoek[21]. Meer bepaald ziet André et al. bijvoorbeeld in Scandinavië dat nieuwe POCT-devices snel op de markt komen na initiële onderzoeksstadia over de analytische en klinische performantie, maar zonder essentieel onderzoek naar klinische effectiviteit, kosteneffectiviteit of bredere impact van de test te hebben doorlopen[21]. Deze bevinding wordt sterk gestaaf door een brede systematische review uit 2017[22]. Ten tweede zijn er weinig specifieke richtlijnen wat betreft POCT COFO. Er is een algemene NHG-richtlijn over 'Point-of-care testing in de huisartsenpraktijk'[23] en een recente richtlijn samengesteld door The British Society for Haematology Guideline (BSH) door Mooney[24] et al. uit 2019. Laatstgenoemde richtlijn vervangt de eerdere richtlijnen van Briggs[25,26]. Hierin bevelen de auteurs vooral zorgvuldigheidsprincipes aan voor veilig gebruik, maar laten eigenlijk de arts de keuze om naar eigen indicatie POCT COFO te gebruiken, ook al zijn er hier soms geen richtlijnen over. De meest recente guideline van BSH vermeldt bijvoorbeeld slechts kort enkele situaties in het Verenigd Koninkrijk (VK) waar POCT COFO reeds wordt ingezet (bij trauma in spoeddiensten, operatie-units en zelden bij huisartsen bij patiënten met hematologische aandoeningen[24]). Verder tonen invasieve en in mindere mate non-invasieve POC-hemoglobinemeters acceptabele prestaties bij het bepalen van anemie, waarbij er weinig studies zijn die kinderen jonger dan 5 jaar en zwangere vrouwen includeren[27]. De weinige richtlijnen belichten vooral de schaarste aan studies die de klinische effectiviteit onderzoeken, zeker in de ontwikkelde landen.

In contrast met POCT COFO staat onderzoek bij point-of-care testing van het acute fase eiwit C-reactieve proteïne (CRP) veel verder. In dit domein zijn de verschillende onderzoeksstadia (klinische effectiviteit[21,28–36], kosteneffectiviteit[37,38], bredere impact[35,37,38]) wel al doorlopen[22] met bewezen meerwaarde op al deze gebieden. Cut-off waarden voor POCT CRP zitten reeds vervat in de NICE-richtlijnen[39] en NHG-richtlijnen[40] voor antibioticagebruik bij acuut hoesten in volwassenen. Verder hebben ze een sterk negatief predictieve waarde voor het uitsluiten van ernstige infecties bij kinderen indien voorbeschikkende klinische criteria aanwezig zijn[41]. Meer en meer zetten (huis)artsen op heden POCT CRP in om via capillaire bloedstalen bij zowel volwassenen als kinderen het beleid bij infecties te sturen[30,36]. Gezien het POCT CRP-toestel een gelijkaardige gebruikswijze heeft als POCT COFO en bij gelijkaardige indicaties en doelgroepen wordt ingezet, zullen we onze vragenlijst voor de huisartsen hierop baseren.

Eerdere bevraging in 2012 bij 1109 huisartsen in het VK toont aan dat iets minder dan 10% aangeeft graag een POC-toestel te gebruiken bij diagnose van een lage luchtweginfectie en iets meer dan 10% bij diagnostiek van anemie[42]. Bij een bevraging aan 143 Ierse artsen ligt dit cijfer veel hoger. Respectievelijk 66 % en 62% zou daar gebruik maken van POCT Hb en POCT WBC indien dit beschikbaar was in hun praktijk[43]. In een andere, maar gelijkaardige bevraging bij 2770 huisartsen geeft een vierde van de Belgische artsen en iets meer dan de helft van de Nederlandse artsen aan een POC-test te willen gebruiken bij lage luchtweginfecties of hoest en een kleine minderheid voor anemie. In deze bevraging staat POCT WBC op de vijfde plaats na D-dimeren, troponine, INR en CRP als meest gewilde POCT-test bij de huisartsen[44].

We willen onderzoeken of de nieuwe accurate POC COFO-toestellen die op de markt komen enige vorm van evidentie hebben voor gebruik. Wij willen hiervoor eerst via een literatuurstudie nagaan welke studies reeds gebeurd zijn met een bepaald POC COFO-toestel, bij welke populaties dit getest werd en indien van toepassing in welke pathologie. Hierbij focussen we ook op de diagnostische accuraatheid van het POC-toestel, gezien de NHG-richtlijn hoge eisen stelt aan accuraatheid en reproduceerbaarheid van een gemeten waarde[23]. We bekijken in welke mate er getest werd op capillaire bloedstalen en vergelijken dit met het onderzoek op veneuze bloedstalen. Verder bestuderen we het gebruiksgemak en tot slot geven we aan welke indicaties er zouden kunnen zijn voor gebruik in de huisartsenpraktijk. In het tweede deel van onze studie peilen we aan de hand van een

elektronische enquête bij huisartsen / huisartsen-in-opleiding uit ons netwerk bij welke indicaties ze POCT COFO zouden inzetten, welke parameters ze hierbij noodzakelijk achten en welke voor-en nadelen zij zien bij potentieel gebruik van dit toestel in de huisartsenpraktijk. We peilen ook naar hun idee in welke setting (huisartsenpraktijk, wachtdienst, huisbezoek) ze dit noodzakelijk achten. Hiermee hopen we de beschikbare bewijskracht voor gebruik van POCT COFO op te lijsten en te linken aan de zorgnood die we bevraagden in onze enquête en toekomstig onderzoek te sturen.

Methoden

1. Literatuurstudie:

Zoekstrategie en bronnen

Voor het eerste deel van ons onderzoek voerden we een literatuurstudie uit op de databanken Embase, Cochrane en Medline van februari 2021 tot en met mei 2022 (snelle update screening in 03/2023 leverde geen bijkomende resultaten op via deze drie databases, maar wel 2 extra artikels via sneeuwbalmethode in recente reviews). Hierbij gebruikten we de MESH termen 'Point of care testing' or 'Point of care test' and 'blood cell count'. Artikels werden initieel onafhankelijk geselecteerd door twee personen (TV, KW) op basis van titel, abstract en nadien op beschikbaarheid van het volledige artikel. Wanneer het onderzoeksdoel onduidelijk of niet-conform was, of wanneer er geen volledige tekst beschikbaar was, werd het artikel geëxcludeerd. Door overleg werden conflicten onderling opgelost, en indien nodig met behulp van de promotor Prof. Dr. Verbakel. We gebruikten voor deze review de "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines" (PRISMA-DTA Checklist, bijlage 1).

Inclusie en exclusie criteria

We selecteerden de artikelen waarbij men minstens een relevante parameter wat betreft erytrocyten (RBC, Hct, Hb) én een relevante parameter wat betreft leukocyten (focus op totaal aantal WBC, granulocyten/neutrofielen of monocytaire cellen/lymfocyten) bepaalde op een humaan bloedstaal met behulp van een point of care device. Dit kon in experimentele observationele (vergelijkende) studies, *case reports* of retrospectieve studies. We onderzochten de artikelen onafhankelijk van het feit of de bepaling bij enige vorm van pathologie gebeurde. Het artikel kon zowel experimentele als klinische onderzoeksuitkomsten hebben. We includeerden de artikels waarin de onderzoekers capillaire en/of veneuze bloedstalen gebruikten. We legden niet de klemtoon op trombocyten, monocyten, basofielen en eosinofielen. Artikels werden zelfs geëxcludeerd wanneer ze enkel basofielen, monocyten, trombocyten, eosinofielen, de stollingstijden protrombinetijd (PT), de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) of tromboelastografie (TEG) onderzochten. Studies waarin men POCT op bloedgassen uitvoerde, beschouwden we ook als niet representatief voor potentieel gebruik in de huisartsgeneeskunde. Belangrijk te vermelden is dat ook studies die enkel WBC- of RBC-parameters bestudeerden, werden geëxcludeerd.

Verwerking van de artikelen

De artikelen werden verzameld en opgelijst in een excel, waar we ze categoriseerden volgens: jaar van publicatie, onderzochte COFO-parameters, gebruikte POCT-device, de referentiestandaard waarmee het POC COFO-resultaat vergeleken werd (conventioneel geautomatiseerd analysetoestel voor COFO). Verder bekeken we het type studie, de onderzoekspopulatie en indien vermeld de onderzochte pathologie. We bekeken ook of de POC-test als een meerwaarde beschreven stond in het artikel. Op deze categorische data passen we ook beschrijvende statistiek toe door middel van frequentietabellen. We pasten een kwaliteitsbeoordeling toe door toepassing van de "Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies criteria" (QUADAS-2) en keken dit onafhankelijk van elkaar na. Conflicten losten we

onderling of in overleg met de promotor op. Gezien het doel van de masterpaper was om een zo volledig mogelijk beeld te vormen van de beschikbare technologieën, waarbij heterogeniteit inherent aanwezig is, leek het ons niet opportuun een meta-analyse uit te voeren.

2. Enquête

Opzet en inhoud van de enquête

We voerden een hoofdzakelijk kwantitatieve enquête uit bij Vlaamse huisartsen en huisartsen-in-opleiding (HAIO) uit ons netwerk. De vragenlijst bestaat uit 29 vragen (bijlage 5) betreffende het potentieel gebruik van een *point-of-care* (POC)-bepaling van een complet-formule (COFO) in de huisartsgeneeskunde. Bij het opstellen van de vragenlijst baseerden we ons op de eerder uitgevoerde literatuurstudie alsook op de huidige gebruiksindicaties van POCT CRP. We stellen eerst 8 vragen over de sociodemografische gegevens en de praktijkwerking van de invullende arts, waarna we met enerzijds 6 vragen het potentieel gebruik van POCT COFO in de huisartspraktijk en anderzijds met 7 vragen de potentiële noodzaak tijdens de wachtdienst en op huisbezoek nagaan. Tot slot bevragen we met 8 vragen de praktische bezwaren of voordelen bij het potentieel gebruik van de sneltester. De enquête maken we op en verzenden we via Qualtrics KU Leuven, een *cloud-based* enquêteringsplatform. De gebruikte e-mailadressen worden alleen bewaard op Qualtrics KU Leuven.

De enquête bestaat grotendeels uit meerkeuzevragen, met soms bij bepaalde antwoordmogelijkheden een korte vraag naar verduidelijking via open antwoord. Er werden meestal mogelijke antwoordopties opgelijst om de enquête voor de deelnemers eenvoudig en gebruiksvriendelijk te maken. Hierbij probeerden we vooraf al antwoordmogelijkheden te bedenken, zodat de deelnemer ook over deze mogelijkheden kon nadenken, terwijl de invultijd kort bleef. Indien het ons echt interessant leek om verduidelijking bij een aangevinkte optie te bevragen, gaven we de optie om via open antwoord eigen suggesties aan te reiken. Daarnaast zijn er enkele vragen waarbij de keuzemogelijkheden gerangschikt moeten worden volgens subjectieve graad van belangrijkheid/prioriteit.

Steekproefgrootte en rekrutering

De federale overheidsdienst (FOD) gezondheid berekende het aantal actieve Vlaamse huisartsen in 2018 op 9.204 en het aantal huisartsen in opleiding op 840. Voor onze steekproef gaan we uit van een populatieniveau van 10.000 Vlaamse huisartsen (waaronder dus ook huisartsen-in-opleiding) [45].
We berekenden het benodigde aantal respondenten op minimaal 68 om een betrouwbaarheidsinterval van 90% te bekomen en een verwachte populatieproportie van 50% voor indicatiestelling voor POC-bepaling van COFO.

Deze kandidaten rekruteerden we via het opvragen van e-mailadressen van de huisartsenkringen en lokale werkgroepen (LOK groepen, HAIO-seminaries) uit ons regionaal netwerk in Vlaanderen. Hierbij vroegen we de lijst met e-mails op aan de verschillende voorzitters van de betreffende werkgroepen/wachtgroepen. We rekruteerden ook rechtstreeks huisartspraktijken wanneer via netwerking de arts(en) te kennen gaven mee te willen werken aan ons onderzoek. We poogden om een gelijkmatige verdeling te bekomen bij de kandidaten qua leeftijd, geslacht, type praktijk, maar konden hierbij geen normale distributie garanderen. We zonden maximaal twee herinneringsmails. De enquête liep van 20/11/2022 tot en met 1/2/2023. Iedere deelnemer kreeg een e-mail met hierin kort de doelstelling van ons onderzoek, de inhoud van de enquête en de noodzakelijke info wat betreft geïnformeerde toestemming. Dit omvat onder andere de bescherming en de rechten waar de deelnemer recht op heeft die zijn geïnformeerde toestemming geeft. Dit is volgens de regelgeving van het ethisch comité. In de verzonden uitnodigingsmail stond een link die de deelnemer bij aanklikken doorverwees naar de start van de enquête. Hierbij diende de deelnemer bij aanvang van de enquête eerst een geïnformeerde toestemming te geven. Daarna kon de deelnemer de vragenlijst starten.

Na toestemming van de voorzitter van de betreffende groep artsen of bij mondelinge/schriftelijke toestemming van een aangesproken arts/artsenpraktijk bekwamen we de mailadressen via een mail. De lijst met mailadressen werd vervolgens ingegeven op het enquêteplatvorm Qualtrics KU Leuven in 'contactlijsten'. Hierbij groepeerden we de artsen per LOK-groep , seminariegroep, huisartsenkring of afzonderlijk wanneer een groep artsen telefonisch toestemming gaven.

Datalek

Tijdens het bekomen van e-mailadressen van huisartsen en huisartsen-in-opleiding bekwamen we via een rondzendmail van een eigen huisartsenwachtkring de lijst met e-mailadressen van die volledige kring. We verzonden een enquête naar deze groep artsen zonder voorafgaande toestemming van de voorzitter van de betrokken wachtkringgroep en dus niet volgens het ethisch protocol. Pas 4 weken nadien merkten we dit datalek op en verkregen we via mail toestemming om deze groep met 81 e-mailadressen te gebruiken voor onze enquête. We zagen een laag deelnemersaantal in deze groep (4/81) en zonden in overeenstemming met onze promotor geen bijkomende reminder meer. Aangezien we toch achteraf akkoord kregen van de wachtkringvoorzitter, beslisten we samen met de promotor om deze 4 enquêteresultaten te includeren, omdat deze artsen wel hun informed consent gegeven hebben. Deze misrekening werd op een grondige en duidelijke manier gecommuniceerd naar onze promotor en de verantwoordelijken van de betreffende huisartsenkringen.

Data verwerking

De resultaten van de enquête werden gepseudonimiseerd weergegeven op Qualtrics KU Leuven. De respons op de enquête werd met andere woorden losgekoppeld van de identiteitsgegevens/mailgegevens. Op die manier konden we niet achterhalen welke arts een bepaalde respons invulde. De gepseudonimiseerde antwoorden exporteerden we vervolgens voor analyse naar de KU Leuven onedrive database onder toezicht van Prof. dr. Verbakel.

Data analyse van de enquête respons

De resultaten van de enquêtes werden gepseudonimiseerd weergegeven op Qualtrics, alwaar ze automatisch per vraag/antwoordcategorie werden gegroepeerd. Hierbij merkten we op dat de antwoordtrends van bepaalde artsengroepen apart ons interessant leek; bijvoorbeeld wanneer een groep artsen op een bepaalde vraag 'ja' antwoordde (bijvoorbeeld op de vraag of de arts reeds een POCT CRP-toestel gebruikte in zijn/haar praktijk), leek het ons interessant om de verdere antwoordtrends van deze groep af te tekenen tegen de groep die 'nee' antwoordde.

Hierop pasten we beschrijvende statistiek toe, waarbij er ingezoomd werd op relevante subgroepen (bv. in functie van huidig gebruik van point-of-care testing, type praktijk (solo versus groep), leeftijd arts, perspectief op potentieel gebruik van point-of-care testing). We maakten eenvoudige frequentietabellen op in Microsoft Excel en Word (Microsoft, Washington, USA) binnen de KU Leuven Onedrive omgeving en maakten er onze analyse. Diagrammen en percentages zullen de categorische verdeling van de antwoorden op de enquête weergeven. De open antwoorden bundelden we zoveel mogelijk om ze op een overzichtelijke manier weer te geven.

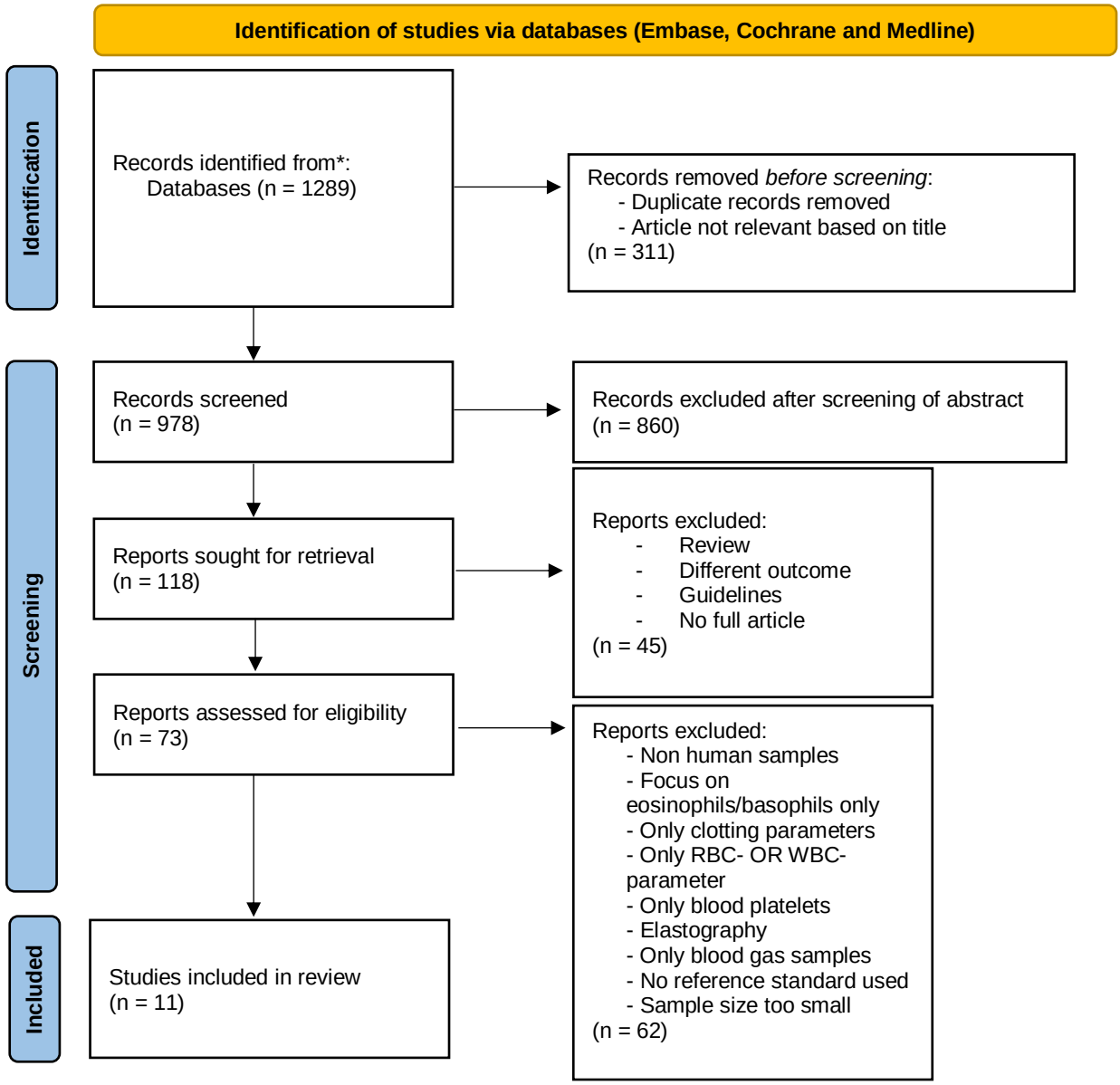
Resultaten literatuurstudie

1. Beschikbare evidentie over POCT COFO

We doorzochten hiervoor Embase, Medline en Cochrane en bekwamen een totaal van 1289 artikels. We weerhielden 118 artikelen na een screening op titel en abstract. Bijkomend excludeerden we 45 artikels omdat ze focusten op een ander onderzoeksdoel, er geen volledig artikel beschikbaar was of het richtlijnen dan wel reviews waren. Bij verdere analyse excludeerden we 62 van de 73 overblijvende studies op basis van volgende criteria: niet-humane bloedstalen, afwijkende studie-opzet (bv. geen referentiestandaard, testing op bloedgassen), niet-conforme onderzoeksdoelen (bv. enkel focus op eosinofielen/basofielen/monocyten, stollingsparameters, gebruik van elastografie). Belangrijk is dat we ook artikelen excludeerden die enkel een WBC-parameter, een RBC-parameter of trombocyten analyseerden. De aanwezigheid van trombocyten vormde voor ons geen vereiste voor inclusie. Via sneeuwbalzoeken vonden we bijkomend 2 artikelen die aan onze inclusiecriteria voldeden. Een schematische weergave van onze zoekopdracht vindt u terug in tabel 1.

Dit leverde 11 artikelen op waarvan er 7 POCT COFO op veneuze bloedstalen uitvoeren en 4 studies op zowel veneus als capillaire bloedstalen. De 4 artikelen met POCT op capillaire testen staan apart in tabel 2, de 7 artikelen die POC COFO enkel op veneus bloed analyseerden staan in tabel 3.

Tabel 1. Prisma flow diagram van geïncludeerde studies



Tabel 2. Weergave van studies die POCT COFO uitvoeren op zowel veneuze als capillaire bloedstalen.

Auteur, datum, ref	Populatie	Aantal geteste stalen veneus (v) / capillair (c)	Pathologie en/of setting	Parameters	POC toestel, fabrikant Referentie standaard	Uitkomstmaten
Kristian Kür et al, 2021, Denemarken[4]	Pediatrie + volwassenen	206 V, 79 C	Acute leukemie	RBC, Hb WBC, AN PLT	HemoScreen™, Pixcell Medical Sysmex XN-9000 (Sysmex XN)	- Klinisch effectief voor opvolging neutropenie en Hb-gehalte bij patiënten met acute leukemie. Kan mogelijk beleid sturen bij chemotherapie en nood aan bloedtransfusies - Accurate detectie van abnormale leukocyten -Geen gegevens over leukocytendifferentiatie
Napolitano G. et al, 2021, Italië[46]	pediatrie + Volwassenen	100 V, 50 C	neonatologie	Hb,Hct,RBC T WBC MN PMN	QBC® STAR™, Drucker Diagnostics Sysmex XN-9000 (Sysmex XN)	-Klinisch performant voor bepaling Hb en WBC bij inschatting ernst van aandoening en triage in een urgente setting , maar niet geschikt voor diagnostiek -Belangrijke pre-analytische fouten bij 40% van de pediatrische stalen -Analytisch performant voor bepaling leukocytendifferentiatie PMN - MN
Rao et al, 2011, USA[47]	volwassenen	310 C + V	Huisartsensetting, Gynaecologie en hemato-oncologie	Hb Totale WBC Totale granulocyten lymfocyten	Chempaq XBC, Chempaq Beckman Coulter LH750 (Brea, Calif)	Analytisch performant voor Hb, totale WBC, granulocyten en lymfocyten -Analytisch performant voor bepaling leukocytendifferentiatie granulocyten - lymfocyten
Rao et al, 2008, USA[48]	Geen vermelding in artikel	60 C + V	Huisartsensetting, gynaecologie, intensieve zorgen, pediatrie en hemato-oncologie	Hb WBC 3-part diff	Chempaq XBC, Chempaq Beckman Coulter LH750 (Brea, Calif)	Analytisch performant voor Hb, totale WBC, granulocyten en lymfocyten -Analytisch performant voor bepaling leukocytendifferentiatie granulocyten - lymfocyten

MN = mononucleaire cellen: lymfocyten + monocyten, PMN = polymorfonucleaire cellen: neutrofielen + eosinofielen + basofielen; RBC = rode bloedcellen; WBC: witte bloedcellen; AN: absolute aantal neutrofielen; PLT: bloedplaatjes; Hb: hemoglobine; Hct: hematocriet; 3-part diff = 3-ledige leukocytendifferentiatie

Tabel 3. Weergave van studies die POCT COFO uitvoeren op veneuze bloedstalen

Auteur, datum, ref	Populatie	Aantal geteste veneuze stalen	Pathologie en/of setting	Parameters	POC toestel, fabrikant Referentie standaard	Uitkomstmaten
Linko-Parvinen, 2022, Finland[2]	Pediatrie + volwassenen	100	geen pathologie	5-part diff + Hb	HemoScreen™, Pixcell Medical SysmexXN (SysmexCo.,Kobe,Japan)	- Analystisch performant voor bepaling van COFO (5-part diff + Hb) - Klinisch performant voor accurate detectie van afwijkende WBC (blasten, immature granulocyten of lymfocyten) - Minder vals positieve detectie van abnormale cellen met Hemoscreen t.o.v. Sysmex XN -Accurate weergave van 5-part diff leukocytendifferentiatie
Larsson A. et al, 2019, Zweden[49]	volwassenen	100	Anemie, huisartsensetting	RBC, Hb, Hct Totale WBC PLT	HemoScreen™, Pixcell Medical Sysmex XN (Sysmex Sverige AB, Kungsbacka, Sweden)	- Klinisch performant voor bepaling van RBC, Hct, Hb en totale WBC in eerste lijn bij patiënten met anemie. - Geen info wat betreft leukocytendifferentiatie
Larsson et al, 2019, Zweden[50]	volwassenen	102	Intensieve zorgunits (neurochirurgie, cardiochirurgie)	Hb, RBC Totale WBC	HemoScreen™, Pixcell Medical Sysmex XN (Sysmex Sverige AB, Kungsbacka, Sweden)	- Klinisch performant voor bepaling van RBC, Hb en totale WBC bij patiënten op intensieve zorgen voor inschatten nood aan bloedtransfusie. - Pre-analytische fouten in 2% van de capillaire stalen - Geen info wat betreft leukocytendifferentiatie
Graindor N. et al, 2017, België[51]	Geen vermelding	115	40 nl Hct & WBC, 50 afwijkend Hct of WBC-aantal 25 afwijkende morfologie WBC	Hct Totale WBC 5-part diff	Spinit®-BC, Biosurfit Sysmex XE-5000 (Sysmex, Kobe, Japan)	- Analytisch performant voor bepaling van totale WBC, neutrofielen en lymfocyten - Niet klinisch bruikbaar voor detectie van pathologische cellen (sensitiviteit 53% tov referentiestandaard 79%) - Geen bepaling mogelijk van Hb, PLT - Langere analysetijd, beperkte meetrange leukocytenaantal, relatief hoge kost per test - Analytisch performant voor bepaling leukocytendifferentiatie: neutrofielen - lymfocyten
De Graaf A.J. et al, 2017, Nederland[52]	Geen vermelding	46	Geen pathologie	Hct Totale WBC 3-part diff	Spinit®-BC, Biosurfit Sysmex XN (Sysmex Corporation, Kobe, Japan)	-Analytisch performant voor bepaling van Hct, totale WBC, lymfocyten en neutrofielen - Analytisch performant voor bepaling leukocytendifferentiatie: neutrofielen - lymfocyten
Mcnair et al,	Geen	115	cardiale ischemie,	Hb, RBC	The	-Klinisch performant voor meten van Hb, RBC, totale

2015, Canada[53]	vermelding		patiënten met nood aan cardiale heelkunde	Totale WBC	Plateletworks® BC 3200, Helena Laboratories Beckman Coulter Unicel DXH 800 (Beckman Coulter Canada LP, Mississauga, Canada)	WBC bij cardiale ischemie -Geen gegevens over leukocytendifferentiatie
Erhabor et al, 2013, UK[54]	Geen vermelding	40	Geen vermelding	Hb, Hct, RBC Totale WBC 3-part diff PLT	QBC® STAR™, Drucker Diagnostics Sysmex XE-2100 (Sysmex Corp. Kobe, Japan)	- Analytisch performant voor Hb, Hct, RBC, totale WBC -Analytisch performant voor bepaling leukocytendifferentiatie PMN - MN

MN = mononucleaire cellen: lymphocyten + monocyten, PMN = polymorfonucleaire cellen: neutrofielens + eosinofielen + basofielen; RBC = rode bloedcellen; WBC: witte bloedcellen; ANC: absolute aantal neutrofielen; PLT: bloedplaatjes; Hb: hemoglobine; Hct: hematocriet; 3-part diff = 3-ledige leukocytendifferentiatie, 5-part diff = 5-ledige leukocytendifferentiatie

Tabel 4: *Quadas-2 Risk of bias and applicability* op de 11 geïncludeerde artikels

	Risk of bias				**Concerns regarding applicability**		
	Patient selection	**Index test(s)**	**Reference standard**	**Flow and timing**	**Patient selection**	**Index test(s)**	**Reference standard**
Kür 2021	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Napolitano 2021	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Rao 2011	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)	(+)	(+)
Rao 2008	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Linko-Parvinen 2022	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Larsson 2019	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Larsson 2019	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Graindor 2017	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
De Graaf 2017	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Mcnair 2015	(+)	(-)	(-)	(+)	(?)	(-)	(?)
Erhabor 2013	(?)	(+)	(+)	(+)	(?)	(+)	(+)

Risk of bias: (-) High | (+) Low | (?) Unclear

Evoluties over de tijd

Onderzoeksartikelen met POCT COFO situeren zich voornamelijk na 2013 en kennen de laatste jaren een heropleving met de komst van POC-toestellen die gebruik maken van nieuwe technologie, zoals *direct cell imaging*, microfluïde chips en toepassing van visco-elastische focus van bloedcellen. Hierbij worden de bloedcellen op een wegwerpbare microfluïdische chip via kanalen door visco-elastische eigenschappen gescheiden om zo directe beeldvorming te bekomen van de bloedcellen en ze zo te differentiëren[2,55]. Dit is technologie die anders werkt dan de gouden standaard voor het bepalen van COFO, namelijk de conventionele flowcytometer[56]. De eerste studies tonen aan dat de onderzoekers hiermee accurate resultaten verkrijgen. Opmerkelijk is dat op één na, alle geïncludeerde studies waarbij POC COFO getest werd, nog in de initiële onderzoeksstadia zitten. Hierbij testen ze de analytische of de klinische performantie van (een deel van) een complet-formule, zonder te bestuderen of dit een relevante outcome voor de patiënt heeft of beleid kan sturen. Er zijn quasi geen studies die de klinische effectiviteit bestuderen, wel hoogstens suggereren.

Opmerkelijk is dat de bepaling van leukocytendifferentiatie alleen aangetoond is analytisch performant te zijn, maar nog niet onderzocht is wat betreft klinische performantie. Hierdoor hebben we geen bewijs dat bepaling hiervan relevant kan zijn, laat staan bij welke pathologie. In contrast met POCT COFO, zien we dat onderzoek bij POCT CRP voornamelijk start na 2015 en een relevant aantal van deze studies een meer geavanceerde onderzoeksopzet heeft, zoals bijvoorbeeld onderzoek naar de kosteneffectiviteit of implicatie op antibiotica voorschrijfgedrag bij pneumonie en urineweginfecties.

Accuraatheid van bepaalde COFO-parameters

De 11 artikels zijn zeer heterogeen wat betreft gebruikt POC COFO-device, onderzochte pathologie/populatie en uitkomstmaten. Ze bestuderen 5 verschillende POC-toestellen in 11 studies. Slechts enkele studies bestuderen de complet formule bij een vooraf bepaalde pathologie (acute leukemie, anemie), de overige studies testten enkel de analytische performantie op routine bloedstalen. De meeste gegevens over de geteste populatie vinden we bij Hemoscreen, waar de POCT COFO voldoende accuraat bleek bij zowel kinderen vanaf 3 maanden en volwassenen tot 93 jaar.

Wat betreft het meten van de WBC-differentiatie op capillair bloed (dus minimaal onderscheid neutrofielen/lymfocyten) zijn er twee studies die het aantal polymorfonucleaire (PMN) en mononucleaire (MN) cellen voldoende accuraat kunnen analyseren. Op veneuze stalen konden wel 3 studies met voldoende accuraatheid het aantal neutrofielen/lymfocyten bepalen en één studie PMN en MN. Op één na bepalen de studies allemaal voldoende accuraat het totale aantal WBC. 8/11 studies bepalen Hb op voldoende accurate wijze in de huisartsensetting, spoedgevallendienst of operatiesetting. Kür et al. toont voor Hemoscreen een goede accuraatheid op zowel capillaire als veneuze bloedstalen voor bloedplaatjes, Hb, en totale WBC bij zowel kinderen ouder dan 3 maanden als bij volwassenen. Echter, bij een beperkt aantal stalen waar het aantal neutrofielen of bloedplaatjes extreem laag was, bleken de resultaten onbetrouwbaar. Larsson et al. toonde met Hemoscreen in zowel de eerste lijn als op de intensieve zorgen aan dat het toestel accuraat Hb en totale WBC kan bepalen. Alhoewel Hemoscreen een leukocytendifferentiatie kan geven, werd dit in deze studies niet bestudeerd. Opvallend is dat de meest recente studie van Linko-Parvinen wel een correcte 5-ledige differentiatie en Hb kan geven met accurate detectie van abnormale WBC. De QBC STAR uit Napolitano et al. toonde voor Hb, totale WBC, alsook voor de 2-ledige differentiatie (polymorfonucleaire cellen vs mononucleaire cellen) een goede correlatie met de Sysmex XN-9000, gelijkaardig aan de bevindingen van Erhabor et al. Napolitano et al. concludeerde wel dat dit geen ideale POC-tester is voor diagnostiek, maar mogelijk wel zijn nut heeft in bijvoorbeeld een urgente setting voor snelle triage.
De Chempaq XBC uit de studie van Rao et al. correleerde wel goed ten opzichte van de referentiestandaard in verschillende klinische settings wat betreft accuraatheid voor Hb, totale WBC, granulocyten en lymfocyten. De Spirit-BC kon enkel Hct bepalen (en dus geen Hb). Het kon voldoende accuraat de absolute aantallen neutrofielen en lymfocyten bepalen, maar er werd geen info gegeven over bepaling van de relatieve neutrofiel/lymfocyten formule. The Plateletworks bepaalde geen leukocytendifferentiatie.

Turnaround time (TAT) is afhankelijk van het aantal pre-analytische fouten

Een belangrijke bevinding in de studie van Kür et al. is dat de totale tijd van afname tot aflezen van het resultaat (turnaround time, (TAT)) bij de Hemoscreen test significant minder was dan bij de conventionele bloedafname in een centraal labo. Indien het POC-toestel zich dicht bij de patiënt bevond en de capillaire afname vlot gebeurde, wist men de uitslag meestal binnen de 10 minuten. De tijd kon wel oplopen bij moeilijke capillaire afname of wanneer het POC-toestel zich niet dicht bij de patiënt bevond. Een Hemoscreen analyse zelf duurt minder dan 5 minuten. In de studie van Kür et al. bij patiënten met acute leukemie werden pre-analytische fouten bij 11/90 capillaire bloedstalen weerhouden en vervolgens geëxcludeerd. De QBC STAR analyseert het staal in ongeveer 7 minuten, maar de '*turnaround time*' liep in de studie van Napolitano et al. behoorlijk op door frequent optreden van pre-analytische fouten, waarbij het staal opnieuw moest worden afgenomen. Zo trad bij 40% van

de capillaire stalen een pre-analytische fout op, waardoor de stalen niet konden worden beoordeeld. In de studies van Rao et al. wordt geen vermelding gemaakt van het aantal pre-analytische fouten. De Chempaq XBC kan een bloedstaal analyseren in ongeveer 3 minuten, maar in de studie van Rao et al. wordt er geen TAT vermeldt, gezien de stalen in verschillende settings werden opgehaald. Er werden algemeen veel minder pre-analytische fouten gezien bij de studies met veneuze stalen.

Flagging

Wanneer er afwijkende cellen worden gedetecteerd in het bloedstaal, kan een device dit staal *flaggen*. Het toestel geeft dan een foutmelding die de operator op de hoogte stelt. De Hemoscreen detecteerde zo in de studie van Kür et al. in 39.4% van de gebruikte capillaire stalen accuraat blastcellen, immature granulocyten of atypische lymfocyten. Linko-Parvinen zag zelfs een meer accurate flagging bij Hemoscreen in vergelijking met de referentiestandaard Sysmex XN-9000. De Chempaq XBC in studie van Rao et al. geeft ook een waarschuwing wanneer de grootte van de WBC niet binnen een vooropgestelde grootte-radius ligt, maar dit wordt verder niet besproken in het artikel. Data over accuraatheid van *flagging* op de Chempaq XBC zijn dus niet aanwezig. Alsook in de studie van Napolitano et al. wordt geen vermelding gemaakt van *flags.*

Resultaten enquête

We bevroegen 325 artsen uit verschillende wachtkringen, werkgroepen met huisartsen-in-opleiding, lokale kwaliteitgroepen (LOK). Er startten 101 huisartsen en huisartsen-in-opleiding (HAIO) met het invullen van de enquête, waarvan 90 artsen de enquête vervolledigden. 11 enquêtes bleken onvolledig ingevuld. We includeerden hiervan 3 enquêtes met bruikbare resultaten. Hierbij vulde de arts vragen in die relevant waren voor ons onderzoek, dus na de sectie 'sociodemografische gegevens'. Enquêtes waarbij dus enkel een sociodemografisch gedeelte werd ingevuld, beschouwden we als niet nuttig voor ons onderzoeksdoel en werden geëxcludeerd.

1. Sociodemografische gegevens en praktijkwerking

Het grootste deel van de artsen (67/93, 72%) bevond zich in de leeftijdscategorie <25-44j. De verhouding man-vrouw bedroeg 44%-56%. Meer dan de helft van de artsen gaf aan minder dan 10 jaar actief te zijn als arts (inclusief HAIO-schap). 18% (ofwel 17/93) van de deelnemers werkt in een solo-praktijk, waarbij de helft van de solopraktijken een HAIO tewerkstelt en een kleine minderheid een praktijkassistente/verpleegkundige heeft. 6/17 solo-artsen is >30j actief. We zien dat de meeste groepspraktijken met 2-4 artsen werken en er 68% van de groepspraktijken een HAIO tewerkstelt. Verder heeft 30% van de groepspraktijk artsen 1 à 2 verpleegkundigen en minder dan de helft (45%) 1 of meerdere praktijkassistenten. 73/93 (79%) van de artsen werkt in een plattelandsregio of een dorpskern met minder dan 50.000 inwoners.

Tabel 5. overzicht van sociodemografische gegevens en info over de praktijkwerking

Geslacht	Man Vrouw	41/93 52/93	44% 56%
Leeftijd	<25j 25-34j 35-44j 45-54j 55-65j >65j	4/93 43/93 20/93 7/93 10/93 9/93	4% 46% 22% 7% 11% 10%
Jaren actief als arts *	<5j 5-10j 10-15j 15-20j 20-30j >30j	39/93 10/93 11/93 8/93 8/93 17/93	42% 10% 12% 9% 9% 18%
Praktijktype	solo groepspraktijk	17/93 76/93	18% 82%
Samenstelling solopraktijk	HAIO Verpleegkundige Praktijkassistent	9/17 2/17 2/17	53% 12% 12%
Samenstelling groepspraktijk	Huisartsen 2-4, >4 HAIO 1-2 Verpleegkundige 1-2 Praktijkassistent 1, >/2	66;10 /76 52;14 /76 14;4 /76 22;12 /76	87% -13% 68%-18% 18% - 5% 29% - 16%
Gemiddeld aantal patiënten per dag	<10 Tussen 10-20 Tussen 20-30 > 30	2/93 25/93 49/93 17/93	2% 27% 53% 18%
Gemiddeld aantal huisbezoeken per week	<5 tussen 5-10 tussen 10-20 tussen 20-30 >30	4/92 28/92 35/92 15/92 10/92	4% 30% 38% 17% 11%
Ligging praktijk	Platteland of dorp Stad Grootstad	73/93 18/93 2/93	78% 20% 2%

*= inclusief haioschap

2. Gebruik van sneltesten in de huisartsenpraktijk

De enquête toont aan dat bijna 1/3 van de bevraagde huisartsen een POC CRP-toestel heeft. Op 1 solo-arts na zijn 29/30 artsen die een POC CRP-tester hebben, werkzaam in een groepspraktijk met gemiddeld 4,5 artsen. Bovendien is 87% die een POC CRP tester gebruikt, jonger dan 45 jaar. We zien wel dat de deelnemende huisartsen die minstens 45 jaar zijn, een minderheid vormen (26/93, 28%) Opmerkelijk is dat 3 artsen aangeven dat een praktijkverpleegkundige dit bij hen ook uitvoert. Het is dus praktisch altijd de arts die deze testen uitvoert, met in enkele gevallen ook de verpleegkundige. Geen enkele praktijkassistent voert deze test uit.

2.1 Gebruik van een POC in de huisartsenpraktijk en op huisbezoek

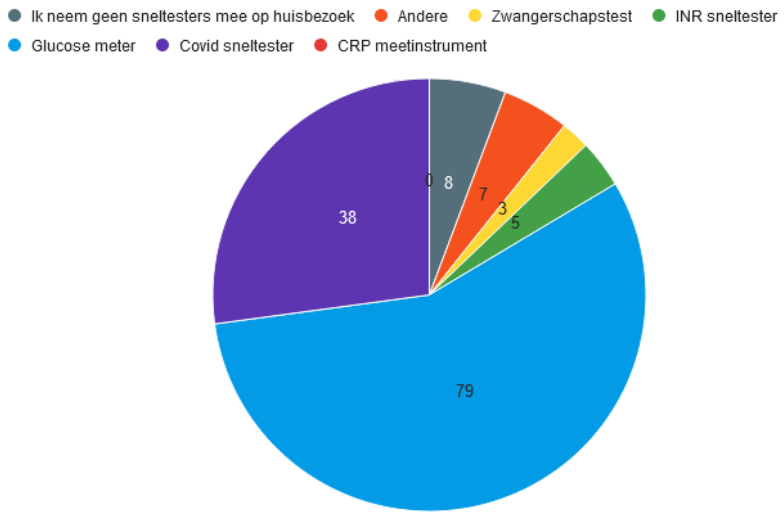
Tabel 6: Overzicht van een POC CRP-test in de huisartspraktijk

POC CRP-test aanwezig	Ja Nee	30/93* 63/93	32% 68%
Wie voert deze test uit?	arts verpleegkundige	30/30** 3/30	100% 10%

* 1/30 is een solo-arts. De solo-arts die antwoordt wel degelijk een CRP-toestel te hebben, is <25j en werkt in een praktijk bestaande uit 1 huisarts en 1 HAIO.
**Er antwoordden in totaal 37 artsen op de vraag wie de POC CRP-test uitvoert, waarvan slechts 30/37 artsen op de vorige vraag antwoordden wél een CRP-tester te hebben. De 7 antwoorden van de artsen die geen CRP-tester hebben, lieten we weg.

We bevroegen ook welke POC-testers de huisarts meeneemt op huisbezoek. Slechts een kleine minderheid (tussen 3-7,5% van de 93 artsen) neemt andere POC-devices mee op huisbezoek. Er worden geen CRP-testers meegenomen op huisbezoek (figuur 1.). Als er al een POC tester wordt meegenomen, dan is het voor 85% de glucosemeter.

Figuur 1. POC device mee op huisbezoek (n= 92)



3. Potentieel gebruik van COFO POC tester in de huisartsenpraktijk

3.1 Is er nood aan een POC COFO voor een huisarts?

We zien dat de meerderheid van de deelnemende artsen (58%) het gebruik van een POC COFO-tester een verbetering zou vinden voor de eigen huisartsenpraktijk. Zowel een meerderheid van solo-artsen (11/17, 65%) en groepspraktijk-artsen (43/76, 57%) zien een meerwaarde in gebruik van POCT COFO in hun huisartsenpraktijk. De artsen die negatief antwoordden op de noodzaak in een huisartspraktijk, gaven als argument aan dat:

1. Het labo resultaat (via conventionele bloedafname) snel gekend is
2. Er een meerwaarde is bij weten van leukocytose alsook linksverschuiving, maar CRP waarde meer bepalend is voor het beleid.
3. Zelden de COFO nodig is in acute setting of de arts in dat geval eerder zou doorverwijzen

Nochtans duidt 67% van de artsen aan dat er nood is aan een POCT COFO tijdens wachtdienst (of dringend wachtbezoek). Op het einde van de vragenlijst wordt deze vraag nog eens herhaald en zien we dat na enkele vragen over voor- of nadeel zelfs 83% procent aangeeft dat hij zou gebruik maken van dergelijke POC-test in wachtdienstsetting. Deze resultaten liggen in lijn met wat de 30 artsen antwoordden die reeds een CRP-tester hadden (zie supplementaire tabellen). Opvallend is dus dat 57% van de artsen die reeds een POC CRP-toestel gebruiken, bijkomend nut/indicatie zien in POCT COFO. Van de artsen die 45j of ouder zijn, antwoordde zelfs 70% dat POCT COFO noodzakelijk is in de huisartspraktijk, ten opzichte van 53% bij de artsen <45j. 65% van de solo-artsen antwoordde dat er een indicatie is in de huisartspraktijk. Zowel bij de groepspraktijk-artsen (69,3%) als bij de solo-artsen (59%) vindt een meerderheid van de artsen dat er noodzaak aan POCT COFO is tijdens de wachtdienst/dringend huisbezoek. Opmerkelijk is dat de subgroep van artsen (54/93) die eerder vond dat er nood was aan een POCT COFO in de huisartsenpraktijk, sterk aangaf dat er hieraan nood is bij dringend huisbezoek of tijdens de wachtdienst (89%!). Opmerkelijk is dat van de subgroep artsen (39/93) die eerder aangaf geen indicatie te zien voor POCT in de huisartsenpraktijk, toch 38% aangaf dat er wél een noodzaak is op dringend huisbezoek of op de wachtdienst.

Ongeveer 1/4 van de respondenten ziet ook indicaties op huisbezoek. Op huisbezoek wordt voornamelijk een POCT glucose-meettoestel (79/92, 86%) en/of POCT COVID-sneltest (38/92, 41%) meegenomen. Een meerderheid van 2/3 vindt dat dergelijk device het medisch beleid in urgente settings (wachtdienst, dringend huisbezoek) zou helpen.

Tabel 7. Noodzaak in verschillende settings van de huisartsgeneeskunde

Nood aan POC COFO in HA praktijk	Ja: Nee:	54/93 39/93	58% 42%
Nood aan POC COFO op routine huisbezoek	Ja: Nee:	21/92 71/92	23% 77%
Nood aan POC COFO tijdens de wachtdienst of dringend huisbezoek	Ja: Nee:	62/92 30/92	67% 33%

3.2 Situaties waar POCT COFO nuttig kan zijn

Wanneer we vier mogelijke indicaties voor POCT COFO vooropstellen, merken we dat 88% van de 91 responders aangeeft dit te willen gebruiken bij jonge kinderen, wegens minder invasief dan venapunctie. 77% geeft aan dat dit de keuze voor een bepaald beleid kan wijzigen en ongeveer de helft zou dit als bijkomende argumentatie gebruiken om een onnodige doorverwijzing te voorkomen. Een minderheid van 38,5% zou dit gebruiken bij moeilijk prikbare personen. Opmerkelijk is dat slechts 6,5% van de 91 artsen stelt dat er geen situaties zijn waar hij de POC COFO zou gebruiken. Deze resultaten zijn zeer gelijklopend met de antwoorden van de artsen die reeds een POC CRP-toestel hebben, alsook met de subgroep artsen die jonger dan 45 jaar zijn. Bij de artsen die 45 jaar of ouder zijn, zien we zelfs dat 96% dit zou gebruiken bij jonge kinderen.

Tabel 8. Vooropgestelde situaties waar POCT COFO nuttig kan zijn

Bij jonge kinderen (minder invasief dan venapunctie)	80/91	88%
Bij het bepalen van het beleid (bv keuze voor antibiotica)	70/91	77%
Om een onnodige doorverwijzing te voorkomen	45/91	50%
Bij moeilijk prikbare personen	35/91	39%
Er zijn geen situaties waar ik een POC COFO zou gebruiken	6/91	7%
Andere*	5/91	6%

*Andere: bij ouderen/rusthuisbewoners, indien gecombineerd met CRP, op een wachtdienst

Van de artsen die eerder aangaven een noodzaak voor POCT COFO in de huisartspraktijk te zien (54/93), zou maar liefst 98% dit gebruiken bij jonge kinderen, 94% bij het meer rationaliseren van het beleid en 64% om een onnodige doorverwijzing te voorkomen. De artsen die geen indicatie zagen tot gebruik van POCT COFO in de huisartspraktijk gaven, naast vooropgestelde argumenten in tabel 9, als vrije argumentatie aan dat:

1. Er geen meerwaarde is ten opzichte van POCT CRP
2. Er zijn geen indicaties voor POCT COFO in acute situaties
3. Er is een snelle service van het labo bij conventionele venapunctie
4. Anamnestisch en klinisch oordeel primeert.
5. Geen mogelijkheid tot andere bloedtesten dan COFO

Tabel 9. Argumentatie indien de arts vindt dat er geen noodzaak is voor gebruik POCT COFO in de huisartsenpraktijk

Geen duidelijke richtlijnen bij het gebruik van een POC complet formule	23/39	59%
Het toestel is te duur (richtprijs tussen €1000-3000)	17/39	44%
Het anamnestisch en klinisch oordeel primeert op het beleid	23/39	59%
Andere*	7/39	18%

* Andere vrij ingevulde argumenten konden gegroepeerd worden: Labo resultaat snel bekend en kan in enkele uren bekomen worden, vlugge service van het labo, het labo zit dichtbij of er is zelden bepaling van COFO nodig in acute situaties

3.3 Grootste voordeel bij gebruik?

We vroegen vervolgens om een aantal vooropgestelde voordelen te rangschikken van hoog-prioritair (1-2) tot laag-prioritair (5-6). Dit toont dat de meeste artsen de snelheid van het resultaat en dus tijdswinst het belangrijkste argument vinden. 80% van de 86 responders geeft aan dat een hoge prioriteit de snelheid van het resultaat/tijdwinst is. Als tweede belangrijkste voordeel weerhouden we het feit dat het bloedstaal capillair zou kunnen. Een minderheid van 41% stelt dat de accuraatheid van het POC COFO-resultaat in vergelijking met het conventioneel labo hoog prioritair is. Het 'draagbaar' zijn van een POCT COFO-toestel werd vooral aangeduid als medium prioriteit. Dat het gebruik mogelijk zou zijn door vpk/praktijkassistent, wordt als laag prioritair bevonden. De groep artsen die reeds een CRP-tester heeft, duidt voor 86% aan dat snelheid/tijdswinst voor hen het belangrijkst is, en voor 64% dat het bloedstaal capillair kan worden afgenomen. Opmerkelijk is dat solo-artsen naast snelheid resultaat/tijdswinst, het voor 71% ook belangrijk vinden dat het capillair staal non-inferieur is in accuraatheid ten opzichte van een conventioneel bloedonderzoek. Dit contrasteert met de groep van artsen die reeds POC CRP-tester heeft (32%) en de groepspraktijkartsen (34%). Zij zien dit dus minder als 'grootste voordeel'. We zien verder dat zowel de artsen die wel dan geen noodzaak zien voor een POC COFO-device in de huisartsenpraktijk gelijklopende antwoorden aangeven wat betreft het grootste voordeel.

Tabel 10. Vooropgestelde voordelen gerangschikt volgens prioriteit (1= Hoogste, 6=Laagste prioriteit)

Snelheid resultaat/tijdswinst	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	69/86 17/86 0/86	80% 20%
Vergelijkbaar resultaat met conventioneel labo	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	35/86 32/86 19/86	41% 37% 22%
Capillair bloedstaal	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	43/86 39/86 4/86	50% 45% 5%
Gebruik mogelijk door vpk/praktijkassistent	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	2/86 29/86 55/86	2% 34% 64%
Draagbaar	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	23/86 54/86 9/86	27% 63% 10%

3.4 Grootste drempel

In volgorde van belangrijkheid weerhoudt de enquête volgende argumenten als grootste drempel wat betreft potentieel gebruik POCT COFO: hoge kostprijs van het toestel, geen terugbetaling bij gebruik van het device, gebrek aan richtlijnen/beslisbomen, inferieure accuraatheid aan conventionele labo testing. Er werden quasi geen andere argumenten via vrije antwoordmogelijkheid opgegeven door de deelnemers dan de vooropgestelde.

Wanneer we peilen naar de grootste drempel om POCT COFO te gebruiken, merken we dus bij 60/87 respondenten op dat hoge kostprijs een barrière tot gebruik zou vormen. De volgende grootste drempel volgens 48% zou zijn dat er geen terugbetaling bestaat bij gebruik van het apparaat. Opmerkelijk is dat net geen 50% vindt dat gebrek aan richtlijnen/beslisbomen slechts een matige barrière zou vormen voor gebruik. Dat de prijs de hoogste drempel vormt, zien we ook terug wanneer we de vier aparte subgroepen vergelijken. (zie supplementaire tabellen voor diepere analyse)

Tabel 11. Vooropgestelde contra-argumenten volgens prioriteit (1= hoogst en 6= laagst)

Een hoge kostprijs*	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	60/87 23/87 4/87	69% 26% 5%
Geen terugbetaling bij gebruik van het device	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	42/87 29/87 16/87	48% 34% 18%
Gebrek aan richtlijnen/beslisbomen	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	30/87 43/87 14/87	34% 50% 16%
Minder accuraat dan conventioneel labo	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	29/87 33/87 25/87	33% 38% 29%
De gemeten waarde moet ingegeven worden in een database	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	12/87 46/87 29/87	14% 53% 33%
Andere	Hoge prioriteit 1-2 medium prioriteit 3-4 lage prioriteit 5-6	1/87 0/87 86/87	1% 0% 99%

* Richtprijs voor toestel plus cartridges en onderhoud wordt geschat op €1000-€3000 per jaar

4. Aan welke voorwaarden zou een POC COFO moeten voldoen om interessant te zijn?

Een overgrote meerderheid van de artsen verwacht bij gebruik van POC COFO dat CRP (91%) mee bepaald wordt en er een WBC differentiatie mee gebeurt (86.5%). Opvallend hierbij is dat CRP geen COFO-parameter is. Wanneer we het apart bevragen zegt nog steeds een overgrote groep (82%) dat CRP de belangrijkste parameter is die ze erbij willen. Trombocyten zijn slechts voor 31% essentieel. De andere parameters zijn slechts bij een minderheid van de artsen essentieel (<30%). Vervolgens verwacht 71% ook minimaal dat hemoglobine in een POCT COFO zit. Dit is hiermee de derde belangrijkste parameter die artsen willen kunnen bepalen. De resultaten in onderstaande tabel zijn

gelijklopend met de antwoorden in de 4 subgroepen. Geen enkele groep verkiest aparte neutrofielen of lymfocyten boven de WBC differentiatie.

Tabel 12. De parameters die de arts minimaal nodig acht bij gebruik van een POCT COFO

CRP	81/89	91%
WBC differentiatie	77/89	86.5%
Hemoglobine	63/89	71%
Neutrofielen	48/89	54%
Lymfocyten	35/89	39%
Trombocyten	28/89	31%
erythrocyten	27/89	30%
Sedimentatie	25/89	28%
Hematocriet	15/89	17%
Monocyten	11/89	12%
MCV	8/89	9%
MCH	3/89	3%
Alle bovenstaande	3/89	3%
Andere	1/89	1%

Indien POCT COFO gecombineerd kon worden met andere bestaande sneltesten, antwoordt 82.5% dat het een meerwaarde zou zijn om POCT COFO te combineren met POCT CRP. Enkele artsen suggereren ook via vrije antwoordoptie om troponines/D-dimeren of nierfunctie toe te voegen.

Tabel 13. De geprefereerde combinatie met POCT COFO indien mogelijk

CRP meter	76/92	82.5%
Glucose meter	16/92	17%
Dit zou geen meerwaarde zijn	15/92	16%
Urine dipstick*	11/92	12%
INR meter	8/92	9%
Andere	3/92	3%

*****Alhoewel dit geen evidente combinatie is, denkt toch 12% dat dit nuttig zou kunnen zijn (wellicht bij UWI)

Koppeling POCT COFO aan een toestel

Stel dat er toch een POCT COFO toestel zou aanwezig zijn, wil 87% van de huisartsen dit resultaat kunnen linken naar een laptop, vaste computer, tablet of smartphone. 5/30 artsen die nu al een POC CRP-device hebben, hoeft het resultaat niet op een ander device (PC, laptop, smartphone) te zien.

Tabel 14. Koppeling resultaat POCT COFO aan een toestel

Koppeling POCT COFO resultaat aan persoonlijk device (PC, smartphone)	Ja Nee	78/90 12/90	87% 13%
Toestel	Vaste computer Laptop Smartphone Tablet Andere*	49/80 53/80 40/80 9/80 2/80	61% 66% 50% 11% 3%

* Toestel waar elektronisch medisch dossier op staat

Het geschat gebruik per week ligt laag. 52% duidt aan dit minder dan 5 keer te gebruiken per week. Anderzijds denkt 48% dit wel meer dan 5 keer dit te zullen gebruiken. Een op drie artsen zegt dat de maximum prijs voor de aanschaf van het toestel en voldoende cartridges voor 1 jaar niet meer mag bedragen dan €1000 euro. Voor 44% ligt de maximumprijs onder de €1500.

Tabel 15. Reflectie van de arts over praktische aspecten bij potentieel gebruik van POCT COFO

Geschat gebruik/week	<5 keer 5-10 keer 11-20 keer >20 keer	47/90 30/90 12/90 1/90	52% 34% 13 % 1%
Aanschaf	Toestel aankopen Huren	39/89 50/89	44% 56%
Max prijs voor aanschaf toestel + voldoende cartridges voor 1j	< €1000 Tussen €1000 en €1500 Tussen €1500 en €2000 Tussen €2000 en €2500 Tussen €2500 en €3000	29/87 38/87 14/87 4/87 2/87	33% 44% 16% 5% 2%

5. Diepere analyseresultaten bij 4 subgroepen (zie supplementaire tabellen)

Wat is de mening van de artsen die reeds een POC CRP-toestel gebruiken? (Tabel 16)

Er zijn 30 artsen die aangeven reeds een CRP POC-toestel te gebruiken in de huisartspraktijk, waarvan 29/30 artsen uit een groepspraktijk. We veronderstellen dat zij door het gebruik van deze sneltester een andere visie kunnen hebben op gebruik in tegenstelling tot artsen die dit niet hebben. Als we de ene solo-arts (1/30) buiten beschouwing laten, zien we dat het gemiddeld aantal artsen dat werkt in een artsenpraktijk met POCT CRP-test in onze studie 4,5 arts/praktijk is. We merken dat deze groep

POCT COFO vooral zou inzetten bij kinderen om het beleid te bepalen. Hierbij is de tijdswinst van het resultaat en de mogelijkheid tot capillair staal belangrijkst. Deze groep vindt het gebrek aan richtlijnen de grootste drempel en hecht minder belang aan de accuraatheid van het staal. Dit kan erop wijzen dat zij dit voornamelijk als triagemiddel willen inzetten.

Wat is de mening van de huisartsen volgens leeftijd (jonger of ouder dan 45 jaar)? (Tabel 17)

Er vulden dubbel zoveel artsen jonger dan 45 jaar (66/93) de enquête in, in vergelijking met de artsen ouder dan 45j. Dit kan wijzen op een mogelijke bias. We zien in onze enquête voor deze twee groepen een gelijkaardige antwoordtrends.

Wat is de mening van de huisartsen volgens praktijktype: solo vs groepspraktijk? (Tabel 18)

Er werkte een minderheid van de deelnemende artsen in een solopraktijk (17/93). Hierbij zien we dat een meerderheid van solo-artsen alsook van groepspraktijkartsen een noodzaak ziet om een POCT COFO te kunnen gebruiken zowel in de huisartspraktijk als op de wachtdienst. De antwoordtrends wat betreft mogelijke gebruikssituaties en drempels tot gebruik zijn gelijklopend. We zien wel dat de groepspraktijkartsen een minder groot voordeel zien in een zeer nauwkeurig toestel, wellicht ook hier weer omdat ze dit waarschijnlijk zouden inzetten als triagemiddel en niet zozeer als diagnostisch middel.

Wat is de mening van de artsen die gebruik van POCT COFO in de huisartspraktijk noodzakelijk vinden tegenover zij die dit niet vinden? (Tabel 19)

De groep die wel een noodzaak ziet tot POCT COFO is groter dan de groep die geen indicatie ziet in de huisartspraktijk. Van de artsen die hiertoe noodzaak zien, zou 89% gebruik hiervan ook nuttig vinden op een wachtdienstsetting. Opmerkelijk is dat van de 39 artsen die géén noodzaak zagen voor gebruik in de huisartspraktijk, 38% wél een noodzaak ziet bij wachtdienstsetting. Verder zien we dat zowel het invulgedrag voor zowel mogelijke gebruikssituaties, voordelen of drempels en benodigde parameters/combinatiemogelijkheden zeer gelijklopend is.

Discussie:

Hoofdbevindingen

We tonen met deze systematische review aan dat er slechts 11 studies zijn die POCT COFO onderzoeken op humaan veneus[2,49–54] en/of capillair [4,46–48] bloed, waarbij men minstens een RBC-parameter (Hb, RBC of Hct) en een WBC-parameter (waaronder granulocyten/neutrofielen of mononucleaire cellen/lymfocyten) bepaalt. We vonden geen studies die verschillende POC COFO-toestellen met elkaar vergeleken. Onderzoek naar POCT COFO is schaars. Dit domein kent de laatste vijf jaar een heropleving met de komst van innovatieve technologie die mogelijk is bij capillaire bloedstalen. Hierbij worden de bloedcellen op basis van visco-elastische eigenschappen gescheiden en via microkanalen op een wegwerpbare microfluïde chip nadien individueel in beeld gebracht *(direct digital imaging)*[55]. Hierbij maakt het toestel gebruik van artificiële intelligentie en beschikbare algoritmes om dan met voldoende accuraatheid hemoglobine en een 5-ledige WBC-differentiatie aan te geven. Dit is een techniek die de conventionele geautomatiseerde flowcytometers in het lab (gouden standaard voor bepaling van COFO) niet gebruiken. Deze innovatieve techniek toont een voldoende hoge accuraatheid en weinig pre-analytische fouten in vergelijking met de referentiestandaard, een conventionele flowcytometer[55]. Twee studies[2,4] tonen met Hemoscreen bijvoorbeeld een correcte detectie van abnormale leukocyten zoals blastcellen, waarbij in 1 studie deze detectie zelfs accurater bleek dan de referentiestandaard Sysmex-XN 9000[2].

Op één studie na onderzochten al de geïncludeerde artikelen enkel de analytische en klinische performantie voor POCT bij (onderdelen van) COFO. Ze suggereerden hierbij hoogstens mogelijke klinische effectiviteit, een bevinding die Verbakel et al reeds aangaf in 2017 bij POCT WBC[22]. Kür et al[4] toonde aan dat patiënten met acute leukemie succesvol via capillair bloed konden gemonitord worden om zo beleid te sturen bij optreden van neutropenie onder chemotherapie en de nood aan bloedtransfusie bij een laag Hb-gehalte. Gelijkaardig kon Atkins et al. aantonen dat POCT op capillair bloed met Hemoscreen voldoende accuraat en gebruiksvriendelijk bleek om patiënten met schizofrenie onder therapie met clozapine te monitoren en dus neutropenie/agranulocytose te detecteren[57]. Studies met Chempaq XBC[47,48], Spinit®-BC[51,52] en The Plateletworks® BC 3200[53] bevonden zich nog in onderzoeksfase naar analytische performantie op capillaire en/of veneuze stalen, met wisselende resultaten. Na Hemoscreen is QBC-Star het enige POCT COFO-toestel die de klinische performantie onderzocht bij capillaire stalen op neonatologie, maar de studie kende te veel pre-analytische fouten waardoor de turnaround time sterk opliep. De auteurs concludeerden dat de test niet geschikt bleek voor diagnostiek, eventueel wel voor triage[46].

We toonden in onze enquête aan dat er bij huisartsen wel degelijk een relevante zorgvraag is naar POCT van Hb, de totale WBC en de leukocytendifferentiatie. Dit komt overeen met andere enquêtes bij huisartsen[42,43,58]. Onze enquête toont namelijk dat meer dan de helft (58%) van de bevraagde Vlaamse huisartsen vindt dat er een noodzaak is voor gebruik van POCT COFO in de huisartsenpraktijk. Dit stijgt zelfs naar 67% wanneer we de noodzaak bevragen naar gebruik van POCT tijdens de wachtdienst of bij urgent huisbezoek. Er is dan ook overduidelijk consensus bij het merendeel van de artsen dat ze een POCT COFO op capillaire wijze zouden inzetten bij jonge kinderen en in mindere mate bij moeilijk prikbare personen, omwille van het minder invasieve karakter. Het zou de artsen vooral helpen bij het bepalen van het beleid in infectieuze pathologie (bijvoorbeeld bij keuze voor antibiotica). Hierbij gaf het merendeel van de artsen als belangrijkste voordeel de tijdswinst door snelheid van het resultaat op, gevolgd door het feit dat de afname capillair kon gebeuren.

<u>Vergelijking met de literatuur</u>

POCT COFO[20] wordt, net zoals POCT Hb en POCT WBC, nauwelijks gebruikt door Belgische huisartsen[44], maar wel door een deel van de Belgische pediaters[20]. Opmerkelijk is dat POC WBC-toestellen zoals Hemocue wel het totale WBC[59] en neutrofielen[60] accuraat kunnen bepalen en zo nuttig kunnen zijn bij triage van infecties op spoedgevallen, maar geen goede leukocytendifferentiatie kunnen geven[60] alsook ondermaats presteren voor detectie van afwijkende leukocyten[59,60] . Dewez et al.[20] toonde aan dat inzet van POCT COFO bij infecties door pediaters sterk varieerde tussen de verschillende Europese landen. Bijkomend onderzoek moet nog bestuderen welke factoren hiervoor aanleiding geven, maar grote vergelijkende studies over de klinische effectiviteit voor inzet bij infecties in kinderen ontbreken, op de twee studies van Casey[11,12] na. Er zijn bijgevolg geen studies die non-inferioriteit of superioriteit vertonen t.o.v. andere infectieparameters zoals CRP[29,30,35], Group-A-Streptococcus (GAS)[61], procalcitonine[62] of antigen-gebaseerde virustesten[20]. De drie laatstgenoemde POC- testen konden wél via systematische reviews (en meta-analyse) een klinische effectiviteit aantonen bij infecties in kinderen met een relevant kosteneffectief voordeel. Van deze testen is vooral het testen van CRP goedkoop, snel en betrouwbaar, in vergelijking met bijvoorbeeld procalcitonine. We zien dit ook doordat 32% van de huisartsen in onze enquête al een POC CRP-toestel heeft in zijn/haar huisartspraktijk. Verder zien we dat ondanks de wens van de huisartsen om POCT CRP te combineren met POCT COFO, de bepaling van WBC in tegenstelling tot CRP onvoldoende aantonende of uitsluitende kracht om relevant te zijn bij ernstige infecties [13]. POCT COFO bij het bepalen van ernstige pathologie in de huisartsensetting lijkt dus niet nuttig, zeker omdat er in de huisartssetting ook een lage(re) voorafkans is. Het is nog te weinig onderzocht of WBC-parameters (absolute neutrofielenaantal, linksverschuiving) samen met andere parameters of klinische voorwaarden kan leiden tot relevante uitkomsten bij infecties, zoals ook CRP geïntegreerd zit in klinische beslisregels [30]. Dit is al beschreven door Kupperman et al., waarbij bepaling van het absolute neutrofielenaantal,

samen met procalcitonine en negatieve urineanalyse een negatief predictieve waarde van 99.6% aantoonde voor ernstige bacteriële infecties (UWI, meningitis, bacteriëmie) [62]. Onze studie toont ook dat alle geïncludeerde studies met POCT COFO op één na de leukocytendifferentiatie hoogstens analytisch onderzoeken, zonder te onderzoeken of bepaling hiervan klinisch relevant is in bijvoorbeeld infecties.

Opmerkelijk is dat weinig artsen géén indicatie zagen voor gebruik van POCT COFO. Zelfs niet bij de huisartsen die eerder in de enquête aangaven dat er geen noodzaak is voor dergelijke sneltester in de huisartspraktijk. Dit kan mogelijks verklaard worden doordat artsen zich baseren op andere klinische tools. Sommige artsen in onze enquête gaven bijvoorbeeld aan geen meerwaarde van POCT COFO te zien t.o.v. anamnese en klinisch onderzoek. Nochtans is er dus beperkte evidentie dat POCT van totale WBC wel kan zorgen voor een daling van het voorschrijfgedrag van antibiotica bij kinderen met luchtweginfecties[11,12]. De schaarse beschikbare evidentie maakt echter wel dat de plaats voor een POCT COFO-device binnen de huisartsgeneeskunde dus eerder beperkt is, zowel alleen als in combinatie met CRP. Dit is nochtans tegenstrijdig aan wat de huisartsen aangaven in onze enquête. Hierbij zagen we bijvoorbeeld dat de meerderheid van de huisartsen die reeds een POCT CRP-toestel gebruikt, nog bijkomende noodzaak ziet voor POCT COFO en quasi alle artsen (91%) zouden opteren voor een combinatie van een COFO en met CRP. Dit wijst erop dat de arts (naast CRP-bepaling alleen) nog meer diagnostische zekerheid wil bij het bepalen van zijn beleid bijvoorbeeld bij infecties. Hierbij vormt vooral de prijs voor aanschaf van het POCT-toestel en de afwezigheid van terugbetaling een hindernis voor gebruik. Er op heden voor geen enkel POC-toestel terugbetaling in België[23]. Bovendien merkten we dat het financiële luik zelfs belangrijker bleek dan de afwezigheid van richtlijnen. Nochtans stelt de NHG richtlijn uit 2015 [23] wel hoge eisen aan de juistheid en reproduceerbaarheid. Het beveelt ook gebruik aan onder supervisie en kwaliteitscontrole van een coöperatief klinisch bioloog/labo. Verder mogen we wellicht verwachten dat huisartsen een hoge drempel zullen hebben om meer dan één complex POCT device te gebruiken, en hierbij de voorkeur zullen geven aan POCT CRP. We tonen ook aan dat de beschikbare evidentie voor een meerwaarde van POCT COFO in de verschillende huisartssettingen (huisartspraktijk, wachtpost, huisbezoek) beperkt is. Verder onderzoek is nodig om te zien of leukocytendifferentiatie of bepaling van totale WBC al dan niet in combinatie met andere laboparameters of klinische voorwaarden kan leiden tot relevante uitkomsten voor de patiënt (bv. minder antibiotica voorschrijfgedrag).

Hemoscreen bleek voorlopig het enige POC COFO-device dat zou kunnen voldoen aan de eisen van de huisartsen, aangezien hij draagbaar is, accuraat een 5-ledige COFO kan bepalen met correcte flagging en een korte *turnaround time* heeft, weinig onderhoud of kalibratie vergt en gebruik maakt van relatief goedkope wegwerpbare cartridges. Ondanks gelimiteerde indicaties en beschikbare evidentie ondersteunt de Europese Unie het Hemoscreen project, waarbij trials op diverse afdelingen zoals neonatologie, oncologie, spoedgevallen maar ook bij algemene geneeskunde (niet verder gedefinieerd) worden uitgerold in 5 landen, waaronder ook België[63].

Sterktes en zwaktes

We detecteerden een zorgnood voor POCT COFO bij de Vlaamse huisartsen en konden de enquêteresultaten koppelen aan de beschikbare evidentie met behulp van onze literatuurstudie. Onze literatuurstudie includeerde alleen POC COFO-toestellen (en dus geen selectieve POC WBC/Hb-toestellen), wetende dat er een grotere aantal studies met deze toestellen uitgevoerd is. We wilden echter uitgaan van de meest recent ontwikkelde technologie en probeerden hiervoor te compenseren door recente reviews over gebruik met POC WBC/Hb te linken aan onze onderzoeksresultaten. We kunnen wel stellen dat de koppeling met de gekende literatuur vrij grondig uitgevoerd is, met oog voor recente ontwikkelingen in het POCT-landschap. Hiermee hopen we nieuwe, kritische inzichten te bieden aan de huisartsen voor *evidence-based* gebruik van POCT COFO en aan te geven waar verder onderzoek nodig is.

Onze enquête bevat een overrepresentatie van West- en Oost-Vlaamse huisartsen, artsen jonger dan 45 jaar, artsen werkzaam in een groepspraktijk en werkzaam op het platteland of in een dorp. Dit is belangrijk, aangezien gebruik van POCT COFO en de zorgvraag bij de huisartsen naar POCT van COFO parameters sterk verschilt van land tot land[20]. Resultaten van deze enquête kunnen bijgevolg niet zomaar worden geëxtrapoleerd. Mogelijk is er ook een overrepresentatie van artsen die werkzaam zijn in dezelfde huisartsenpraktijk of die geïnteresseerd zijn in point-of-care testing. Verder merkten we dat bepaalde vragen in onze enquête konden leiden tot informatiebias bij de deelnemende artsen door bewoordingen in de vragenlijst zoals 'dergelijke diagnostische tools' en 'point-of-care toestel (complet formule)', waardoor niet geïsoleerd het gebruik van POCT COFO bevraagd werd. Daarnaast vroegen we de artsen enerzijds verduidelijking indien de arts antwoordde geen indicatie te zien in POCT COFO, maar niet wanneer de arts wél een indicatie zag. Dit had interessant geweest om de redeneringen bij deze groep te kunnen duiden.

Conclusies

Uit onze studie blijkt dat alhoewel er POC COFO-toestellen zoals Hemoscreen beschikbaar zijn die snel, performant en accuraat een complet-formule kunnen bepalen in de huisartssetting, de evidentie wat betreft mogelijke gebruikssituaties schaars is. Het gebruik van POCT COFO in de huisartsgeneeskunde is onvoldoende onderbouwd om bij infecties zowel in de huisartspraktijk of in urgente setting te gebruiken. Er is dus ook geen aangetoonde superioriteit t.o.v. andere infectieparameters zoals CRP. Dit contrasteert sterk met de aangetoonde zorgnood in onze enquête voor POC-bepaling van COFO-parameters in de huisartsenpraktijk én in wachtdienstsetting.

Supplementaire tabellen

1. **Wat is de mening van de artsen die reeds een POC CRP toestel gebruiken?**

Tabel 16. Overzicht van de subgroep die reeds een POC CRP toestel gebruikt

Gemiddeld aantal HA per praktijk (29/30 groepspraktijk)		4,5 arts per praktijk	
Gebruik in routine HAP		17/30	57%
Gebruik op routine huisbezoek		9/30	30%
Gebruik op dringend hb of Wachtdienst		20/30	67%
Voor welke situaties?	Bij jonge kinderen Bij bepalen beleid Voorkomen onnodige doorverwijzing Moeilijk prikbare personen Er zijn geen indicaties	26/30 23/30 15/30 11/30 0/30	87% 77% 50% 37% 0%
Grootste drempel? prioriteit 1-2	Gebrek aan richtlijnen De prijs (toestel, gebruik) is te duur Inferieure accuraatheid tov labo Geen terugbetaling voor patiënt Gemeten waarde moet in database	16/26 19/26 6/26 14/26 5/26	62% 73% 23% 54% 19%
Grootste voordeel?	Snelheid resultaat / tijdswinst	24/28	86%

	Mogelijkheid capillair bloedstaal Non-inferieure accuraatheid tov labo Draagbaar toestel Gebruik mogelijk door vpk/praktijkass	18/28 9/28 5/28 0/28	64% 32% 18% 0%
Combinatie andere parameters	met CRP met glycemie met INR Geen meerwaarde	26/29 7/29 3/29 3/29	90% 24% 10% 10%
Welke biomarker minimaal?	WBC diff Hemoglobine Trombocyten	24/28 20/28 12/28	86% 72% 43%

2. Wat is de mening van de huisartsen volgens leeftijd (jonger of ouder dan 45 jaar)

Tabel 17. Overzicht van de subgroep volgens leeftijd

		leeftijd <25-44j	leeftijd 45-+65j
Gemiddeld aantal HA per praktijk		3.6	2.59
Gebruik in routine HAP		35/66, 53%	19/27, 70%
Gebruik op routine huisbezoek		12/66, 18%	7/26, 27%
Gebruik op dringend hb of wachtdienst		41/65, 63%	20/26, 77%
		leeftijd <25-44j	leeftijd 45-+65j
Voor welke situaties?	Bij jonge kinderen Bij bepalen beleid Voorkomen onnodige doorverwijzing Moeilijk prikbare personen Er zijn geen situaties voor POCT COFO	54/64, 84% 44/64, 69% 30/64, 47% 19/64, 30% 5/64, 8%	26/27, 96% 21/27, 78% 12/27, 44% 11/27, 41% 1/27, 4%
Grootste drempel?	Gebrek aan richtlijnen De prijs (toestel, gebruik) is te duur Inferieure accuraatheid tov labo Geen terugbetaling voor patiënt Gemeten waarde moet in database	26/62, 42% 41/62, 66% 23/62, 37% 27/62, 44% 6/62, 10%	3/25, 12% 19/25,76% 6/25, 24% 15/25, 60% 6/25, 24%
Grootste voordeel?	Snelheid resultaat / tijdswinst Mogelijkheid capillair bloedstaal Non-inferieure accuraatheid tov labo Draagbaar toestel Gebruik mogelijk door vpk/praktijkass	52/63, 83% 30/63, 47% 27/63, 43% 16/63, 25% 1/63, 2%	17/23, 74% 13/23, 57% 8/23, 35% 5/23, 22% 1/23, 4%
Combinatie andere parameters	met CRP met glycemie met INR Geen meerwaarde	57/65, 88% 9/65, 14% 5/65, 8% 8/65, 12%	19/27, 70% 7/27, 26% 2/27, 7% 6/27, 22%

Welke biomarker minimaal?	WBC diff Hemoglobine Trombocyten	57/64, 89% 47/64, 73% 21/64, 33%	23/25, 92% 19/25, 76% 9/25, 36%

3. Wat is de mening van de huisartsen volgens praktijktype: solo vs groepspraktijk?

Tabel 18. Overzicht van de subgroep volgens het type praktijk

		Solo-praktijk	Groepspraktijk
Gemiddeld aantal HA per praktijk		1.47	4.21
Gebruik in routine HAP		11/17, 65%	43/76, 57%
Gebruik op routine huisbezoek		2/17, 12%	19/76, 25%
Gebruik op dringend hb of Wachtdienst		10/17, 59%	52/75, 69%
		Solo	Groep
Voor welke situaties?	Bij jonge kinderen Bij bepalen beleid Voorkomen onnodige doorverwijzing Moeilijk prikbare personen Er zijn geen situaties voor POCT COFO	14/16, 88% 13/16, 81% 6/16, 37% 5/16, 31% 2/16, 13%	68/75, 91% 54/75, 72% 39/75, 52% 23/75, 31% 4/75, 5%
Grootste drempel?	Gebrek aan richtlijnen De prijs (toestel, gebruik) is te duur Inferieure accuraatheid tov labo Geen terugbetaling voor patiënt Gemeten waarde moet in database	6/16, 37% 10/16, 63% 7/16, 44% 8/16, 50% 1/16, 6%	20/71, 28% 50/71, 70% 22/71, 31% 34/71, 48% 11/71, 15%
Grootste voordeel?	Snelheid resultaat / tijdswinst Mogelijkheid capillair bloedstaal Non-inferieure accuraatheid tov labo Draagbaar toestel Gebruik mogelijk door vpk/praktijkass	10/14, 71% 5/14, 36% 10/14, 71% 0/14, 0% 0/14, 0%	58/73, 79% 37/73, 51% 25/73, 34% 22/73, 30% 1/73, 1%
Combinatie andere parameters	met CRP met glycemie met INR Geen meerwaarde	13/17, 76% 2/17, 12% 1/17, 6% 4/17, 24%	63/75, 84% 14/75, 19% 7/75, 9% 11/75, 15%
Welke biomarker minimaal?	WBC diff Hemoglobine Trombocyten	14/16, 88% 10/16, 63% 3/16, 19%	63/74, 84% 53/74, 72% 25/74, 34%

4. **Wat is de mening van de artsen die gebruik van POCT COFO in de huisartspraktijk noodzakelijk vinden tegenover zij die dit niet vinden?**

Tabel 19. Overzicht van de subgroep volgens noodzaak POCT COFO in de huisartspraktijk

		Groep ja (54)	Groep Nee (39)
Gemiddeld aantal HA per praktijk		3.67	3.59
Gebruik in routine HAP		54/54	0/39
Gebruik op routine huisbezoek		18/54, 33%	3/39, 8%
Gebruik op dringend hb of Wachtdienst		47/53, 89%	15/39, 38%
Voor welke situaties?	Bij jonge kinderen Bij bepalen beleid Voorkomen onnodige doorverwijzing Moeilijk prikbare personen Er zijn geen indicaties voor POCT COFO	52/53, 98% 50/53, 94% 34/53, 64% 16/53, 30% 0/53, 0%	29/38, 76% 17/38, 45% 10/38, 26% 12/38, 32% 6/38, 16%
Grootste drempel?	Gebrek aan richtlijnen De prijs (toestel, gebruik) is te duur Inferieure accuraatheid tov labo Geen terugbetaling voor patiënt Gemeten waarde moet in een database	17/50, 34% 36/50, 72% 13/50, 26% 27/50, 54% 6/50, 12%	13/37, 35% 24/37, 65% 14/37, 38% 14/37, 38% 5/37, 14%
Grootste voordeel?	Snelheid resultaat / tijdswinst Mogelijkheid capillair bloedstaal Non-inferieure accuraatheid tov labo Draagbaar toestel Gebruik mogelijk door vpk/praktijkass	40/50, 80% 21/50, 42% 23/50, 46% 15/50, 31% 1/50, 2%	29/36, 81% 22/36, 61% 11/36, 31% 8/36, 22% 1/36, 3%
Combinatie andere parameters	met CRP met glycemie met INR Geen meerwaarde	46/53, 87% 11/53, 21% 6/53, 11% 7/53, 13%	31/39, 79% 4/39, 10% 2/39, 5% 7/39, 18%
Welke biomarker minimaal?	WBC diff Hemoglobine Trombocyten	47/52, 90% 38/52, 73% 14/52, 27%	34/37, 92% 29/37, 78% 15/37, 41%

Bijlagen

Bijlage 1: PRISMA checklist (Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta- analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	3
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	35,36
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	6-8
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	5
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	8
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	8
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	8
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	8
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	8
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	8

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	8
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	8
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	8
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	8
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	8
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	8
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	8
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	8
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	11-12
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	11
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	13-15
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	15
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	13-15
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	13-15
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	13-15
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	13-15
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	13-15
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	15
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	15

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	26-29
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	28,29
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	28,29
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	27-29
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	/
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	/
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	/
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	/
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	/
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	/

Section and Topic	**Item #**	**Checklist item**	**Reported (Yes/No)**
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	No
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
DISCUSSION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	No
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	No
Registration	12	Provide the register name and registration number.	No

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

Bijlage 2: protocol ethische commissie KULeuven

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY USING A PSEUDONYMIZED SURVEY

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Diagnostic accuracy and potential applications of complete blood count (CBC) point-of-care testing in primary healthcare
Version 1: Date submission	Date: 07/2022
Version 2: Date resubmission	(to add in case of resubmission) Date: Click here to enter a date.
Version 3: Date third submission	(to add in case of third submission) Date: Click here to enter a date.
Principal Investigator – Promotor	**Name:** Prof. Dr. Jan Verbakel
	Telephone:/
	E-mail: jan.verbakel@kuleuven.be
Following both questions should be answered:	
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES	
The supervisor has read and approved the submission for ethics approval. YES □	
Co-Investigator – Co-Promoter	**Name: /**
	Telephone: /
	E-mail:/
The co- investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES □ NO □	
Sub-investigator – Student(s)	**Name:** Klaus Wierinck
	Student number: r0483323

	Telephone: /
	E-mail: klaus.wierinck@student.kuleuven.be
	Name: Thomas Verbrugghe
	Student number: r0483223
	Telephone: /
	E-mail: thomas.verbrugghe@student.kuleuven.be

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Explain the background and scientific relevance of the planned research. This should be done in a sufficiently elaborated way so that readers can get a sufficient understanding of the performed research in the area and the research questions of this project. References can be added at the end of this template.

In recent years point-of-care (POC) testing is integrating more and more in our primary healthcare. Scientific research on these tests has increased significantly over the last years, because of its ease of use and quick results. Numerous devices have been developed to aid the general practitioner in assessing specific medical situations, diagnosing certain pathology parameters and guide further disease management in a cost- effective way. A successful marker for rapid testing for example is C-reactive protein (CRP), which can guide antibiotic policy based on a validated clinical decision tree when applied to the right patient population. (1)

These evolutions have led us to question whether a POC test that specifically measures the complete blood count (CBC) in capillary blood has any future in our primary healthcare, both in terms of diagnostic measures and in utility. More specifically we want to examine which pathologies could be monitored or diagnosed accurately by determining a 3-part WBC differential (monocytes, lymphocytes, neutrophils), hemoglobin and hematocrit on capillary blood. As such, diagnostic delay in remote areas could be reduced and clinical decisioning can be further optimized.

General practitioners (GP) do already use some POC tests. A glucose POC device is integrated well for monitoring insulin dependent diabetes, some do already use a CRP POC device to aid antibiotic policy in infectious diseases. Patients who take oral anticoagulation therapy can be monitored for INR by POC testing on capillary blood.(2) POC testing can make the invasive and burdensome blood sampling less burdensome for patients who undergo routine lab tests, for example prior to chemotherapy. With certain patients it might be particularly challenging to collect a venous blood sample, such as small or anxious children. These devices increase the ease of monitoring and/or diagnosing and aid 'on the spot decision making'. We think that specific patient populations might benefit from this low invasive procedure. Furthermore, it would be useful to investigate whether this could also be useful for general practitioners, especially in terms of affordability, accuracy, and ease of use.

3. STUDY OBJECTIVES

Explain the aims and objectives of your study. Describe the research questions and hypotheses of your study.

Our social scientific research (without medical intervention) study aims to investigate:

1. To collect available evidence about POC CBC testing, its accuracy when compared with conventional laboratory testing, the mechanism of the user testing device and its potential clinical use in the monitoring and/or diagnosing of diseases. Does the POC CBC have an accuracy equivalent to that of conventional blood sampling? What pathologies are eligible to be tested in the first line? Can this testing be the basis of clinical aid decision making? We hypothesize that the diagnostic accuracy of the POC CBC is similar to conventional venous blood sampling. We also assume that the

indication for diagnosing and follow-up of pathologies is the same as for venous blood sampling.

2. How GPs reflect on the possible spectrum of the COFO device and their opinion about implementing these relatively new techniques of diagnostic testing in a general practice. Are GPs willing to implement this device in their general practice? What arguments do they take into account in their decision? We assume this POC CBC device can save time and assist in decision aid.

4. RESEARCH METHOD

Present the survey and explain potential ethical implications of the planned methodology.

Our study will contain three major parts:

1. Conducting a literature study

Our first step will be to explore the known scientific literature about the device mechanism and diagnostic value of testing CBC in certain pathologies in terms of sensitivity and specificity. More specifically POC devices that test one of the following blood parameters: hemoglobin, monocytes, lymphocytes, neutrophils and hematocrit. Further, we will assess the performance of complete formula POC testers used in studies both analytically and clinically. If possible, we will compare these results with current laboratory CBC testing.

Additionally, we will map the disease spectrum where a COFO rapid tester could be used to determine laboratory parameters, group these studies and reflect on the diseases for which this testing method would be of added value.

Therefore, we will consult the principal databases Cochrane, Embase and Medline (via PubMed). We will search for MESH terms: 'POC test' or 'POC testing' and 'blood cell count'.

We then plan to question the general practitioners about its utility through a questionnaire. For this, we will use the online platform Qualtrics to assemble and analyze this questionnaire.

Finally, we aim to conclude our thesis by combining all our findings and formulate a clear answer to the previously asked questions.

2. Questioning the ease of use of a CBC POC test device among general practitioners

A questionnaire will be sent to general practitioners and general practitioners in training to assess the criteria on which they would use such a device. More specifically we will determine the criteria they seem to find important and ask them what patient populations would benefit from this kind of rapid testing. We will further ask their expectations and question their opinion of the COFO rapid tester in terms of accuracy, utility, and financial expectancy.

Please note that we will e-mail the participants via Qualtrics. This e-mails will be gathered from GP (and trainee general practitioner) working groups and local GP newsletters. To obtain our participant number (>50), we will check the list of participants to see which doctors have not yet participated. That way, we can try to motivate them or contact extra participants. We will pseudonymize the data. We will not inspect the completed questionnaires until we've reached our minimum of 50 participants. We will check the response rate of the GP's and GP's in training and will try to motivate them by phone a second time to increase the response rate.

The provisional questionnaire is attached at the bottom of the document and will be sent online using Qualtrics, a widely used and highly regarded software company specialized in experience management.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

List details such as age, sex, disease, characteristics etc., under which a participant is deemed to be suitable (eligible) to participate in the study.

1. For our literature study, we will include articles that match our MESH criteria as written above and test one or more of the following blood parameters: hemoglobin, monocytes, lymphocytes, neutrophils, hematocrit. We will exclude articles with irrelevant outcome or irrelevant tested parameters. Articles that investigate only blood platelets or a subtype of white blood cells not mentioned above (for instance eosinophils, basophils) will be excluded. We will include articles with 3-part white blood cell counts (neutrophils, lymphocytes, monocytes), 5-part white blood cell counts (neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils). Articles with no available full article will also be excluded.
2. For our survey we recruit general practitioners or general practitioners in training within the area of Flanders. We will aim to include a broad range of physicians in terms of age, solo or group practices, male or female. Since the sample size is too small, we will not calculate a normal distribution. We will make an effort to equally query the number of different categories, but we cannot ensure normal distribution.

5.2 Sample size and population

Give the number of participants to be enrolled, together with the rationale for the sample size and how it relates to the total population. Does the ratio between sample size and population size makes it easy to identify participants? In case of working with a small population describe which measures will be taken to prevent re-identification.

Our calculations point out that we need 68 surveys to have a confidence level of 90% and a 10% margin of error if we take in to account a GP population size in Flanders of 10 000. (3) In agreement with our promoter, we are assuming a minimum of 50 GPs or GP trainees to conduct this qualitative survey. For our analysis, we will pseudonymize the candidates as they submit their survey. However, for the conclusion drawing we are going to ask these GPs of GP trainees to kindly provide us with some information regarding certain useful specifications, such as socio-demographics (are their practices based in an urban or rural environment); age, the average number of patients they would see daily, whether they work as a solo practitioner or in a group practice, etc. Therefore, an informed consent will be requested.

5.3 Recruitment

Specify who will recruit the participants, how this will happen, and by whom the participants will be approached for inclusion and obtainment of informed consent form and survey.

We will first contact general practitioners and trainee general practitioners via working groups in Flanders and local GP newsletters by e-mail. We will ask the chairman of each working group for a list of the professional email addresses. We will recruit in both rural and city environments until we reach the number of 68 participants. They will be personally informed by mail about the questionnaire. We will send them an information letter and the Informed Consent by e-mail (via Qualtrics), so then they can voluntarily start the questionnaire. Each GP or trainee GP will receive a unique e-mail link. The informed consent will inform the participants about the details, purpose and expectations of the study and how the (personal) data will be used and analyzed in this study.

5.4 Expected duration

Specify the expected duration of the whole study and define the beginning and ending of the study for the study participant.

Our master thesis runs from 2020-2023. We will start rolling out our survey on 1/08/2022 at the earliest. The study will roll out once approval is obtained from the ethics committee. It will approximately run until 1/12/2022.

After this date, we will collect the information and start making conclusions.

6. ANALYSIS

Describe methods for data analysis in detail. Describe the measures taken to avoid, or at least minimize, biases.

In our literature study we will group the included studies per: used device, pathology, measured blood parameter, year, study type, in vitro/in vivo. We will make tables and graphics withing excel, to make this more visible for the reader.

For the questionnaire, we will group the blinded surveys to analyze the results of the different questions in the survey. We will link the demographic data achieved by the questionnaire to the different opinions of the general practitioners. We will use descriptive statistics (percentages for categorical data) to present our results. A normal distribution test will not be applied.

We will analyze the categoric data in Qualtrics, where we will make a representation of the results in diagrams and graphs. We will not work with a null hypothesis. The open questions will be bundled in categorical data. For this representation of data, we will use SPSS, Excel and RStudio.

These pseudonymized data will then be transferred to a KU Leuven onedrive database. As such, we can separate the answers from the participants from the sociodemographic data of the participants. We will look retrospectively to the KU Leuven onedrive database to see who already filled in the questionnaire. This because we want to increase the response rate by motivating GP/GP trainees that didn't fill in the questionnaire by phoning them a second time.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Explain which type of data you are using, how the privacy of the participants is being protected (e.g. pseudonymisation or anonymization), how the data is safely stored, how the data is safely shared and what will happen to the data at the end of the project.

Omwille van het feit dat we socio-demografische kenmerken includeren in onze studie, alsook het feit dat we de *response rate* zullen opvolgen van onze studie, is het niet mogelijk om de dataverzameling volledig te anonimiseren. We zullen de artsen die de enquête nog niet invulden, opnieuw telefonisch herinneren aan de enquête. Omwille van deze opzet van de studie zullen we de gegevens pseudonimiseren zoals voorgesteld door US HIPAA (federale Amerikaanse wetgeving die privacy in de gezondheidszorg regelt).

De persoonsgegevens worden op zo'n manier verwerkt dat de persoonsgegevens niet langer kunnen worden toegeschreven aan een specifiek geïncludeerd individu zonder het gebruik van aanvullende informatie. Daarbij komt de extra voorwaarde dat die aanvullende informatie op een aparte computer en in een apart beveiligd bestand moet worden bewaard en onderworpen moet worden aan technische en organisatorische maatregelen die ervoor zorgen dat de persoonlijke gegevens niet kunnen worden toegeschreven aan een geïdentificeerde of identificeerbare natuurlijke persoon.

Concreet worden de ingevulde resultaten van de enquête bewaard in Qualtrics gepseudonimiseerd. De data worden gecodeerd via Qualtrics. Indien dit niet lukt, zullen we OpenPseudonymiser

(https://www.openpseudonymiser.org) gebruiken. De coderingssleutels worden bewaard in een apart beveiligd bestand op KU Leuven onedrive.

Alle data zullen tijdens het project vertrouwelijk en met de nodige zorgvuldigheid behandeld worden. In functie van onze onderzoeksvraag zal aan de hand van een vragenlijst volgende informatie worden verzameld:

- Demografische en huisartspraktijk gebonden kenmerken over de deelnemer: de leeftijd, het statuut van de deelnemer (HAIO of huisarts), het samenwerkingsverband van de arts (solo- of groepspraktijk)

- Werk gerelateerde vragen: het aantal consultaties per dag, het gemiddeld aantal bloedafnames per week, het doel van de bloedafnames, de frequentie van de aangevraagde labowaarden, uw eventuele ervaring met *POC* testsystemen, uw beoordeling en antwoorden op het gebruik van een complet formule *POC* testsysteem

Enkel relevante informatie wordt verzameld en dit wordt beperkt tot wat noodzakelijk is voor de doeleinden van de onderzoeksvraag. Er zullen geen persoonsgegevens (uitgezonderd de leeftijd) worden verzameld en gepseudonyiiseerd. De informatie die met behulp van de vragenlijst wordt verkregen, zal op een gestructureerde wijze in een beveiligd computerdocument verzameld worden.

Dit bestand zal bewaard worden in een project- of teamgebonden opslaglocatie op een server van KU Leuven of UZ Leuven type OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven. Bij het versturen van een kopie van vertrouwelijke informatie of documenten zullen deze steeds versleuteld zijn met een wachtwoord of unieke code. Voor het verzenden van grote bestanden wordt gebruik gemaakt van Belnet Filesender.

Toepassingen zoals Google Drive, een persoonlijke OneDrive (met uitzondering van OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven) of WeTransfer worden voor de verzameing van de enquête gegevens te allen tijde vermeden. Na afloop van het project zullen de bestanden aan de promotor worden bezorgd die verder zal instaan voor een veilige bewaring ervan. Conform het beleid van de KU Leuven zullen deze bestanden 10 jaar bewaard blijven, nadien wordt opnieuw geëvalueerd of het als zinvol wordt beschouwd om de data nog langer te bewaren.

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

Please read carefully following section. By participating in this project you commit to following declaration.

In the framework of his / her Master's thesis, the student(s) will have access to all kinds of data, information, results and documents. In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his / her Master's thesis the student(s) should always deal with the Information with the greatest care and discretion. In particular research related to patients and including the collection and analysis of personal data requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he / she has collected during the course of his / her Master's thesis.

In performing this research, the student(s) commit(s) him/herself to the following confidentiality obligations:

- *He / she accepts, during and after the completion of the Master's thesis,* ***the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he / she has collected*** *and the activities to which he / she has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with whom he / she comes into contact;*

- *He / she will only process and collect data that is* ***relevant*** *and* ***necessary*** *for his / her Master's thesis;*

- *He / she will **not share information** with persons not directly involved within the framework of his / her research; only the **investigator, possible group members** and his/her **supervisor** will have access to the data*

- *He / she will take **all necessary steps** to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;*

- *He / she will handle with **care and responsibility** the Information and the access granted to him/her to information systems and digital media.*

- *He/ she will discuss the **confidentiality**, **storage** and **sharing** of files with his/her supervisor. He/she will use **anonymisation** or **pseudonymisation** in order to limit the risks of data leaks and data loss.*

- *If pseudonymisation is used, he/she will treat the pseudonymisation **key** or the **encryption table** containing the pseudonyms and the identifiable information fields with the **same confidentiality** as the original data. He/she will **never store the key or encryption table at the same device** (e.g. laptop or desktop) as the work file or database containing the pseudonymised data.*

- *Wherever possible, he/she will use a **project based or team based storage location** for storing and exchanging data. He/she will contact his/her supervisor to discuss the possibility of using an internal or external service of KU Leuven or UZ Leuven to save data. If not possible, he/she will use OneDrive for Business, provided by KU Leuven, REDCap,provided by KU Leuven and UZ Leuven, or a password protected device for storing collected data. Applications such as **Google Drive, a personal OneDrive (except OneDrive for Business, provided by KU Leuven) or WeTransfer will be avoided at all times**.*

- *He/she will always encrypt confidential information and files with a **password**, **two-step verification** or **specialized program** such as 7-Zip or AEScrypt.*

- *When sharing a copy of strictly confidential data, he/she will always **encrypt** the data with a secure password or unique code. For sharing large files, a **secure application** such as Belnet Filesender will be used.*

- *In the event of a **data breach** he/she will immediately contact his/her supervisor*

As this research is conducted in the context of a Master's Thesis, the legal basis for the processing of personal data is the public interest. This research will generate knowledge and new insights that (directly or indirectly) will benefit society.

All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' contact information, health information and medical information, is subject to compliance with the General Data Protection Regulation (GDPR).

When approval is given by the Ethics Committee, it is confirmed that the proposed processing of personal data meets the requirements of the GDPR. Consequently, from a GDPR perspective, there is no objection to start the processing operations. When approval is given, this application will, In accordance with the GDPR, become included in KU Leuven's register of processing activities in the context of research and public service. ***No separate privacy application should be submitted for this type of studies.***

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

In case of safety issues (adverse events / serious adverse events) the student will promptly contact the Principal Investigator / Promotor who will be responsible for follow up. Please describe possible adverse events following your research and confirm that the name of the Principal Investigator and other relevant point of contacts have been integrated in the ICF to the participants.

We will provide for privacy breaches by sending each doctor a unique link to the questionnaire. The answers are then pseudonymized by Qualtrics through encryption. The list that links the code with the identity of the participants (the encryption keys) will be exported and stored on a secure file in KU Leuven onedrive. This list is thus kept separate from the lists of participants' answers.

Further, there are no evident adverse events that are foreseen when making the survey. We foresee a contact person in the information / informed consent letter. If there are adverse events, we take up contact with our promotor Prof. Dr. Jan Verbakel.

9. APPROVAL

Data can only be collected if the head of the institution or department where the data will be collected has been informed of the study and has approved the study. If applicable, please confirm this approval and give the essential contact information.

Our literature study as well as our survey is among general practitioners and is not linked with a specific department we are collecting data from.

10. PUBLICATION POLICY

Please read carefully following section. By participating in this project you commit to following declaration.

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the KU Leuven policy on authorship.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

Please read carefully following section

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. REFERENCES

Please add references here

(1) ***C-reactive protein: guiding antibiotic prescribing decisions at the point-of-care :*** ***https://bjgp.org/content/68/668/112***

(2) **Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377545/

(3) https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html

13. ANNEXES

1. *A template of **the ICF** has been developed and is available on https://med.kuleuven.be/nl/obc/Documenten or https://med.kuleuven.be/nl/obc/Documents_en. This must be used as a basis and adapted where necessary.*

   In case an alternative template is being used, a motivation should be provided here.
   Please copy your ICF here.

2. *Please add the **questionnaire**. An approval will not be given if an application doesn't contain the questionnaire.*

3. *Every **advertisement, flyer, poster**, etc. that will be used in the study should be added.*
   *If recruitment will be done through **social media** or by **mail**, please also add the text or illustration that will be used.*

4. *Other (if applicable)*

Bijlage 1: format contact e-mail

Beste huisarts, huisarts in opleiding,

Bij deze zouden wij u willen uitnodigen om deel te nemen aan ons onderzoek betreffende het (potentieel) gebruik van een complet formule Point-of-care device. Dit is een sneltester voor hemoglobine, hematocriet, neutrofielen, lymfocyten en monocyten. Er wordt via vingerprik een druppel capillair bloed op een wegwerpstaafje geplaatst en geanalyseerd in een klein mobiel toestel (naar analogie met glycemie sneltesting), met resultaat na ongeveer 5-10 minuten.

U zal worden gevraagd om volgende zaken te doorlopen:

- Een vragenlijst van ongeveer 10 minuten.

Dit onderzoek maakt deel uit van onze masterproef tijdens de master huisartsgeneeskunde met prof. Dr. Verbakel als promotor.

We hopen hiermee kwalitatieve informatie omtrent het potentieel gebruik van een complet formule *POC systeem* te beoordelen in de huisartsgeneeskunde.

In bijlage kan u een informed consentformulier vinden waarin u antwoorden vindt op uw mogelijke vragen omtrent uw deelname. Gelieve dit formulier te doorlopen en goed te keuren door aan te vinken 'ik ben akkoord met de voorwaarden gesteld in het informed consent'.

Indien u vragen heeft kan u steeds via volgend e-mailadres ons bereiken
Thomas.verbrugghe@student.kuleuven.be / Klaus.wierinck@student.kuleuven.be

Alvast dank voor uw tijd.

Met vriendelijke groet,

Klaus Wierinck
Thomas Verbrugghe

Masterpapernummer: MP018693
Deze studie is goedgekeurd door de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven.

Bijlage 2: Exemplaar voor de deelnemer

Diagnostic accuracy and potential applications of complete blood count (CBC) point-of-care testing in primary healthcare Onderzoeksinstelling: KU Leuven

Ethisch comité: *EC Onderzoek UZ/KU Leuven*

Onderzoekers:

- *Klaus Wierinck, Thomas Verbrugghe:*

Thomas.verbrugghe@student.kuleuven.be Klaus.wierinck@student.kuleuven.be

- Huisarts in opleiding 2020-2023

Promotor:

Prof. Dr. Jan Verbakel

Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Kapucijnenvoer 7 blok h - bus 7001

3000 Leuven

I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een onderzoek naar het nut en het (potentieel toekomstig) gebruik in de huisartsenpraktijk van een complet formule *point-of-care test* (op basis van capillair bloed; meet hemoglobine, hematocriet, neutrofielen, lymfocyten, monocyten). Om u te helpen beslissen of u al dan niet aan deze studie wenst deel te nemen, willen we u vragen even de tijd te nemen om onderstaande informatie voor deelnemers door te nemen, zodat u een welbewuste beslissing kunt nemen. Dit wordt een “geïnformeerde toestemming” genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina’s met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker.

Dit document bestaat uit essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en eventuele bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze studie deelneemt, moet u weten dat:

- Deze studie opgesteld is na evaluatie door de Ethische Commissie (EC) Onderzoek UZ/KU Leuven.
- 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 onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten zonder hiervoor een reden op te geven.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de onderzoekers.

Doelstellingen en verloop van de studie

Deze studie onderzoekt of het gebruik van *point-of-care testing* (POCT) op capillair bloed van een complet formule (Hemoglobine, hematocriet, neutrofielen, lymfocyten, monocyten) nuttig kan zijn in de huisartsgeneeskunde. De POCT heeft reeds succesvol zijn intrede gevonden in de huisartsenpraktijken en spoeddiensten wat betreft volgende parameters: (CRP, D-dimeren, PT/INR, HbA1c, elektrolieten, troponine I/T, NT-proBNP, HbA1c, bloedgassen, en andere). We onderzoeken welke pathologie in aanmerking komt voor POCT complet formule, wat de kwaliteitsindicatoren zijn en of dit een verrijking kan zijn voor de huisartsenpraktijk. Hiervoor bestuderen we of dit systeem eenvoudig, snel, kwaliteitsvol en kostenefficiënt is.

Wij nodigen u uit om aan deze studie deel te nemen omdat u als huisarts / huisarts in opleiding door uw dagelijkse werkervaring een redelijke inschatting kunt maken omtrent het potentieel van de sneltester POCT complet formule.

Aan deze studie zullen ongeveer 50-100 personen deelnemen. Om aan deze studie te kunnen deelnemen, moet u huisarts of huisarts in opleiding zijn.

De onderzoeker zal u vragen om een vragenlijst in te vullen die peilt naar persoonlijke en praktijkgebonden gegevens. Het invullen van deze vragenlijsten zal ongeveer 5 à 10 minuten van uw tijd in beslag nemen. Na uw mondelinge toestemming wordt deze vragenlijst u toegestuurd via e-mail. De enquêtes zijn gepseudonimiseerd, dit wil zeggen dat uw antwoorden op de enquête in een versleutelde dataset worden opgeslagen die niet direct naar u als persoon kunnen herleid worden.

Beschrijving van de risico's en van de voordelen

Er zijn geen risico's noch voordelen verbonden bij het invullen van de enquête.

Intrekking van uw toestemming

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen.

Als u wel meedoet, kan u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U hoeft hiervoor geen reden te geven

Als u aan deze studie deelneemt, vragen wij om:

- Ten volle mee te werken voor een correct verloop van de studie.

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook in geval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de onderzoekers Klaas Callens, Klaus Wierinck, Thomas Verbrugghe*:* Klaas.callens@student.kuleuven.be Thomas.verbrugghe@student.kuleuven.be Klaus.wierinck@student.kuleuven.be en de hoofdonderzoeker (professor Prof. Dr. Jan Verbakel via het telefoonnummer +32 16 37 72 86 (werkuren) of via e-mail (jan.verbakel@kuleuven.be).

Titel van de studie: Diagnostische accuraatheid en potentieel gebruik van een complet formule *point-of-care testing* in de eerstelijns gezondheidszorg

II 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 kennisgenomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en indien gewenst met een door mij gekozen persoon te overleggen.

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. Daarvoor hoef ik geen reden op te geven en ik weet dat er geen nadeel voor mij kan ontstaan.

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

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

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Onderzoeker

Ik ondergetekende *Klaas Callens, Klaus Wierinck, Thomas Verbrugghe*, onderzoeker met als masterpaper nummer MP018693, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen met 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 "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de onderzoeker

Titel van de studie: Diagnostische accuraatheid en potentieel gebruik van een complet formule *point-of-care testing* in de eerstelijns gezondheidszorg

III Aanvullende informatie

1: Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van de deelnemer

Ethisch comité

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité, namelijk EC Onderzoek UZ/KU Leuven, dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan studies deelnemen te beschermen.

U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

Vrijwillige deelname

Aarzel niet om alle vragen te stellen die u nuttig vindt voordat u tekent. Neem de tijd om er met een vertrouwenspersoon over te praten, als u dit wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval nadelige gevolgen hebben voor u.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie voor deze studie heeft gegeven. U zult het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Kosten in verband met uw deelname

U zult geen vergoeding krijgen voor uw deelname aan deze studie. Uw deelname zal echter voor u geen bijkomende kosten met zich meebrengen.

Vertrouwelijkheidgarantie

Uw deelname aan de studie betekent dat de onderzoekers gegevens over u verzamelen en gebruiken voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

Uw gegevens zullen worden verwerkt overeenkomstig de Europese Algemene Verordening inzake Gegevensbescherming (AVG) en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens. KU Leuven is de verwerkingsverantwoordelijke voor uw gegevens.

U hebt het recht om aan de onderzoekers te vragen welke gegevens zij over u hebben verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. U hebt het recht

om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn[1].

De onderzoekers zijn verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat zij zich ertoe verbinden om uw naam nooit bekend te maken in het kader van een publicatie of een conferentie en dat zij uw gegevens zullen coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie). De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren [2].

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de ethische comités, aan andere onderzoekers en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

Bij studies die plaatsvinden in **UZ Leuven:** Indien u vragen hebt over hoe wij uw gegevens gebruiken, dan kan u hiervoor steeds terecht bij uw onderzoeker. Ook de functionaris voor gegevensbescherming van het onderzoekcentrum staat ter uwer beschikking. De contactgegevens van deze laatste zijn als volgt: DPO - UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, e-mail dpo@uzleuven.be.

Tot slot, indien u een klacht heeft over de verwerking van uw gegevens, kunt u contact opnemen met de Belgische toezichthoudende instantie die toeziet op de naleving van de grondbeginselen van de bescherming van persoonsgegevens:

De Belgische toezichthoudende instantie heet:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)

Drukpersstraat 35,

1000 Brussel

1

Deze rechten zijn bepaald door de Europese Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), door de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

[2] De database met de resultaten van de studie zal dus geen elementen bevatten zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

Tel. +32 2 274 48 00

e-mail: contact(at)apd-gba.be

Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Bijlage 3: goedkeuring ethische commissie

Ons kenmerk: MP018693
Uw kenmerk: Masterproef studie: Diagnostic accuracy and potential applications of complete blood count (CBC) point-of-care testing in primary healthcare

Leuven, 29-08-2022
DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES
Geachte Prof Dr Jan Verbakel Geachte Klaus Wierinck, Klaas Callens, Thomas Verbrugghe

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 29-08-2022 Deze studie wil onderzoeken of het gebruik van point-of-care testing (POCT) op capillair bloed van een complet formule (hemoglobine, hematocriet, neutrofielen, lymfocyten, monocyten) nuttig kan zijn in de huisartsgeneeskunde. Daarbij willen de onderzoekers ook achterhalen welke pathologie in aanmerking komt voor POCT complet formule, wat de kwaliteitsindicatoren zijn en of dit een verrijking kan zijn voor de huisartsenpraktijk. Naast een uitgebreide literatuurstudie plannen de masterstudenten een enquête via Qualtrix bij Vlaamse huisartsen en huisartsen in opleiding om hun mening te vragen betreffende het potentieel van de sneltester POCT complet formule en betreffende hun bereidheid om deze test in hun dagelijkse praktijk toe te passen. De indiening betreft een herindiening. De studenten werd gevraagd om aspecten uit de vragenlijst en de informatiebrief op te helderen, deze aspecten zijn voldoende uitgewerkt. Er zijn geen bezwaren tegen de studie. Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie. De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Dit gunstig advies betreft de indiening van 26-08-2022 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde. De Commissie 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 Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet, Prof. dr. Minne Casteels Voorzitter Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven Prof. dr. Pascal Borry Voorzitter Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv

Aandachtspunten (indien van toepassing) De Ethische Commissie UZ KU Leuven 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. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt voor studies die vallen onder de Wet op Medische Experimenten. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt), en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (van toepassing op 25 mei 2018). Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten. Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan. Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen. Onderzoek op humane kadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen Dit gunstig advies van de Commissie 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. U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het EC Onderzoek UZ/KU Leuven moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Bijlage 4: informed consent

Informatiebrief informed consent:

Beste huisarts, huisarts in opleiding,

Bij deze zouden wij u willen uitnodigen om deel te nemen aan ons onderzoek betreffende het (potentieel) gebruik van een complet formule Point-of-care device.
Dit is een sneltester voor hemoglobine, hematocriet, neutrofielen, lymfocyten en monocyten.
Er wordt via vingerprik een druppel capillair bloed op een wegwerpstaafje geplaatst en geanalyseerd in een klein mobiel toestel (naar analogie met glycemie sneltesting), met resultaat na ongeveer 5-10 minuten.
U zal worden gevraagd om een vragenlijst van ongeveer 10 minuten te doorlopen na doorlezen en goedkeuren van het informed consent. (De link naar informed consent staat bovenaan dit bericht, de goedkeuring kunt u geven op volgende vraag)
Dit onderzoek maakt deel uit van onze masterproef tijdens de master huisartsgeneeskunde met prof. Dr. Verbakel als promotor.

We hopen hiermee kwalitatieve informatie omtrent het potentieel gebruik van een complet formule POC systeem te beoordelen in de huisartsgeneeskunde.

Informed consent:

* Ik ben akkoord met de voorwaarden gesteld in het informed consent

Bijlage 5: enquête

Vragenlijst Master-na-masterproef:

Point-of-care testing – Vragenlijst voor Huisartsen

Bedankt om even de tijd te nemen om uw visie over diagnostische testing in uw praktijk te delen.

Deze vrijwillige survey wil de relevante toepassingen van een complet formule 'point-of-care testing' in de huisartsenpraktijk in kaart brengen.

Uw feedback wordt erg geapprecieerd.

1) Socio-demografische gegevens (8 vragen)

1/8. Wat is uw leeftijd? (duid aan)

- <25 jaar
- 25-34 jaar
- 35-44 jaar
- 45-54 jaar
- 55-65 jaar
- 65 jaar

2/8. Hoeveel jaren bent u al actief als arts (inclusief haio-schap)?

- <5 jaar
- 5-10 jaar
- 10-15 jaar
- 15-20 jaar
- 20-30 jaar
- >30 jaar

3/8. Wat is uw gender?

- Man
- Vrouw
- Andere

4/8. In welk type praktijk werkt u?

- Solopraktijk
- Groepspraktijk

5/8. Hoe is deze samengesteld?

- Huisartsen 1/2/3/4/5/6/>6
- Huisartsen in opleiding 1/2/3/4/5/6/>6
- Verpleegkundige 1/2/3/4/5/6/>6

- Praktijk assistent 1/2/3/4/5/6/>6

6/8. Hoeveel actieve dossiers heeft uw praktijk?

- (Vrij in te vullen)

7/8. Hoeveel patiënten ziet u gemiddeld op een werkdag?

- Minder dan 10
- Tussen de 10 en 20
- Tussen de 20 en 30
- Meer dan 30

8/8. Waar is uw praktijk gelegen?

- Platteland of dorpskern (minder dan 50.000 inwoners)
- Stad (50.000-100.000 inwoners)
- Grootstad (>100.000 inwoners)

2) Gebruik van sneltesten in de huisartsenpraktijk (6 vragen)

1/6. Gebruikt u een point-of-care C-reactief proteïne (CRP) sneltest in uw huisartsenpraktijk?

- Ja
- Nee

2/6. Wie voert dergelijke sneltesten uit in de praktijk?

- Arts
- Verpleegkundige
- Praktijkassistent

3/6. Indien de mogelijkheid er is om bloedresultaten te analyseren van de POCT complet formule, zou u dit apparaat willen koppelen aan een persoonlijk device (smartphone, PC, tablet, …) om resultaten af te lezen? (duid aan)

- Ja
- Nee

4/6. Indien u 'ja' antwoordde op vorige vraag, op welk(e) toestel(len)?

- Vaststaande computer
- Laptop
- Smartphone
- Tablet
- Andere: (vrij in te vullen)

5/6. Is er volgens u nood aan het gebruik van een sneltester (point-of-care device) ter bepaling van een 'complet formule' in de huisartsenpraktijk? (duid aan)

- Ja
- Nee, en specificeer waarom: (vrij in te vullen)

6/6. Indien u vindt van niet, welke van volgende is hiervoor de reden?

- Geen duidelijke richtlijnen bij het gebruik van een POC complet formule

- Het toestel is te duur (richtprijs tussen €1000-3000)
- Het anamnestisch en klinisch oordeel primeert op het beleid.
- Andere: (vrij in te vullen)

3) Gebruik van sneltesten op huisbezoek (7 vragen)

1/7. Hoeveel huisbezoeken doet u per week?

- >5
- 5-10
- 10-20
- 20-30
- >30

2/7. Neemt u een van volgende sneltesters mee op huisbezoek? (duid aan, meerdere antwoorden mogelijk)

- CRP meetinstrument
- Glucose meter
- INR sneltester
- Zwangerschapstest
- Covid sneltester
- Andere: (vrij in te vullen)
- Ik neem geen sneltesters mee op huisbezoek

3/7. Is er volgens u nood aan het gebruik van een sneltester (point-of-care device) ter bepaling van een 'complet formule' bij een routine huisbezoek? (duid aan)

- Ja
- Nee

4/7. Is er volgens u nood aan het gebruik van een sneltester (point-of-care device) ter bepaling van een 'complet formule' bij een dringend huisbezoek of tijdens de wachtdienst? (duid aan)

- Ja
- Nee

5/7. Voor welke aandoeningen of situaties zou u graag een point-of-care toestel (complet formule) gebruiken? (duid aan, meerdere antwoorden mogelijk)

- Bij jonge kinderen (minder invasief dan venapunctie)
- Om een onnodige doorverwijzing te voorkomen
- Bij moeilijk prikbare personen
- Bij het bepalen van het beleid (bv wanneer er antibiotica moet gegeven worden al dan niet)
- Andere: (vrij in te vullen)
- Er zijn geen situaties waar ik een POC complet formule zou gebruiken

6/7. Zou u POCT complet formule een meerwaarde vinden indien het met andere parameters gecombineerd was?

- Glucose meter
- CRP meter
- INR meter

- Urine dipstick
- Andere: (vrij in te vullen)
- Dit zou geen meerwaarde zijn

7/7. Hoeveel minuten zijn voor u het maximum wat betreft de wachttijd op een resultaat om een vlot consult te kunnen afwerken? (duid aan)

- 5 minuten
- 10 minuten
- 15 minuten

4) Potentieel gebruik van COFO POC tester in de huisartsenpraktijk (8 vragen)

1/8. Welke biomarkers verwacht u minimaal bij het gebruik van een diagnostische complet formule sneltest? (duid in volgorde van belangrijkheid aan, meerdere antwoorden mogelijk)

- Hematocriet
- Bloedplaatjes
- Rode bloedcellen
- MCV
- MCH
- CRP
- Sedimentatie
- Witte bloedceldifferentiatie
- Lymfocyten
- Neutrofielen
- Monocyten
- Alle bovenstaande
- Andere: (vrij in te vullen)

2/8. Welke biomarkers zitten volgens u niet bij de minimumvereisten (zoals u reeds aangaf in vorige vraag), maar zouden toch een meerwaarde kunnen zijn volgens u bij het gebruik van een diagnostische complet formule sneltest?

- Hematocriet
- Bloedplaatjes
- Rode bloedcellen
- MCV
- MCH
- CRP
- Sedimentatie
- Witte bloedceldifferentiatie
- Lymfocyten
- Neutrofielen
- Monocyten
- Alle bovenstaande
- Andere: (vrij in te vullen)

3/8. Wat zou voor u het grootste voordeel zijn van het gebruik in uw praktijk (Versleep de antwoorden in volgorde van belangrijkheid, met 1 = belangrijkste argument)

- Draagbaar toestel
- Capillair bloedstaal
- Snelheid resultaat / tijdswinst
- Gebruik mogelijk door verpleegkundige/praktijkassistent
- Vergelijkbaar resultaat met conventionele labo testing.
- Andere, specificeer: (vrij in te vullen)

4/8. Wat zou voor u de grootste drempel vormen om dergelijk toestel te gebruiken? (Versleep de antwoorden in volgorde van belangrijkheid, met 1 = belangrijkste argument)

- Een hoge kostprijs (richtprijs voor toestel plus cartridges en onderhoud wordt geschat op €1000-€3000 per jaar)
- Gebrek aan richtlijnen/beslisbomen bij gebruik van nieuwe diagnostische tools
- De gemeten waarde moet worden ingegeven in een database, zodat deze zichtbaar is op COZO. (afhankelijk van uw medisch laboratorium kan dit automatisch)
- Minder accuraat dan conventionele veneuze bloedafname
- Geen terugbetaling voor de patiënt bij gebruik van het device.
- Andere, specificeer: (vrij in te vullen)

5/8. Hoeveel keer per week zou u gebruik maken van dergelijk toestel?

- <5 keer
- 5-10 keer
- 11-20 keer
- >20 keer

6/8. Zou u dergelijke diagnostische tools gebruiken tijdens een wachtdienst?

- Ja
- Nee, specificeer waarom: (vrij in te vullen)

7/8. Welke optie lijkt u het meest geschikt/gebruiksvriendelijk? (duid aan)

- Diagnostische complet formule point-of-care toestel huren bij het labo/apotheek/ziekenhuis
- Diagnostische complet formule point-of-care toestel aankopen voor gebruik in de praktijk

8/8. Wat is voor u een maximale prijs voor het aanschaffen van het toestel plus voldoende cartridges voor 1 jaar?

- Minder dan €1000
- Tussen €1000 en €1500
- Tussen €1500 en €2000
- Tussen €2000 en €2500
- Tussen €2500 en €3000

Literatuur

1. Gasparin AT, Araujo CIF, Schmitt P, et al. Hilab system, a new point-of-care hematology analyzer supported by the Internet of Things and Artificial Intelligence. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-13913-8
2. Linko-Parvinen A-M, Keränen K, Kurvinen K, Tienhaara A. HemoScreen hematology analyzer compared to Sysmex XN for complete blood count, white blood cell differential, and detection of leukocyte abnormalities. *EJHaem*. 2022;3(4):1126-1134. doi:10.1002/jha2.566
3. Bransky A, Larsson A, Aardal E, Ben-Yosef Y, Christenson RH. A Novel Approach to Hematology Testing at the Point of Care. *J Appl Lab Med*. 2021;6(2):532-542. doi:10.1093/jalm/jfaa186
4. Kristian Kur D, Thøgersen D, Kjeldsen L, Friis-Hansen L. The HemoScreen hematology point-of-care device is suitable for rapid evaluation of acute leukemia patients. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(1):52-60. doi:10.1111/ijlh.13330
5. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(7):923. doi:10.4065/80.7.923
6. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde | KCE. https://kce.fgov.be/nl/publicaties/alle-rapporten/laboratoriumtesten-in-de-huisartsgeneeskunde. Accessed April 1, 2023.
7. Complete blood count for screening? - PMC. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638475/. Accessed April 11, 2023.
8. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. October 2012. doi:10.1002/14651858.cd009009.pub2
9. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(1). doi:10.1002/14651858.CD009009.pub3
10. Complete Blood Count: Domestic Guidelines | CDC. https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/general/complete-blood-count.html. Accessed April 16, 2023.
11. Casey JR, Marsocci SM, Murphy ML, Francis AB, Pichichero ME. White blood cell count can aid judicious antibiotic prescribing in acute upper respiratory infections in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(2):113-119. doi:10.1177/000992280304200203
12. Casey JR, Pichichero ME. A comparison of 2 white blood cell count devices to aid judicious antibiotic prescribing. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(3):291-294. doi:10.1177/0009922808327106
13. Van Den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: Systematic review. *BMJ*. 2011;342(7810). doi:10.1136/bmj.d3082
14. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;78(5):339-348. doi:10.1016/j.jinf.2019.02.006
15. Palladino M. Complete blood count alterations in covid-19 patients: A narrative review. *Biochem Medica*. 2021;31(3). doi:10.11613/BM.2021.030501
16. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci*. 2020;254. doi:10.1016/j.lfs.2020.117788
17. RILEY LK, RUPERT J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-1011.
18. Christen D, Brümmendorf TH, Panse J. Leukopenie - ein diagnostischer Leitfaden für die Praxis. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(23):1744-1749. doi:10.1055/s-0043-113123
19. Favara G, Maugeri A, Barchitta M, Ventura A, Basile G, Agodi A. Comparison of RIPASA and ALVARADO scores for risk assessment of acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9 September). doi:10.1371/journal.pone.0275427

20. Dewez JE, Pembrey L, Nijman RG, et al. Availability and use of rapid diagnostic tests for the management of acute childhood infections in Europe: A cross-sectional survey of paediatricians. *PLoS One*. 2022;17(12 December). doi:10.1371/journal.pone.0275336
21. André M, Schwan Å, Odenholt I. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(3):192-197. doi:10.1080/00365540410019372
22. Verbakel JY, Turner PJ, Thompson MJ, et al. Common evidence gaps in point-of-care diagnostic test evaluation: A review of horizon scan reports. *BMJ Open*. 2017;7(9). doi:10.1136/bmjopen-2016-015760
23. Richtlijn Point of care testing in de huisartsenzorg. *https://www.nhg.org/*.
24. Mooney C, Byrne M, Kapuya P, et al. Point of care testing in general haematology. *Br J Haematol*. 2019;187(3):296-306. doi:10.1111/bjh.16208
25. Briggs C, Carter J, Lee SH, Sandhaus L, Simon-Lopez R, Vives Corrons JL. ICSH Guideline for worldwide point-of-care testing in haematology with special reference to the complete blood count. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(2):105-116. doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01050.x
26. Briggs C, Kimber S, Green L. Where are we at with point- of- care testing in haematology? *Br J Haematol*. 2012;158(6):679-690. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09207.x
27. Whitehead RD, Mei Z, Mapango C, Jefferds MED. Methods and analyzers for hemoglobin measurement in clinical laboratories and field settings. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):147-171. doi:10.1111/nyas.14124
28. Lemiengre M, Verbakel J, Burghgraeve T De, et al. Optimizing antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care (ernie2 study protocol, part b): A cluster randomized, Factorial controlled trial evaluating the effect of a point-of-care c-reactive protein test and a brief intervention combined with written safety net advice. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1-9. doi:10.1186/1471-2431-14-246
29. Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, et al. Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2018;36(4):423-436. doi:10.1080/02813432.2018.1529900
30. De Rop L, De Burghgraeve T, De Sutter A, Buntinx F, Verbakel JY. Point-of-care C-reactive protein test results in acute infections in children in primary care: an observational study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12887-022-03677-5
31. Thi Thuy Do N, Greer RC, Lubell Y, et al. Implementation of C-reactive protein point of care testing to improve antibiotic targeting in respiratory illness in Vietnamese primary care (ICAT): A study protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(12). doi:10.1136/bmjopen-2020-040977
32. Ivaska L, Niemelä J, Leino P, Mertsola J, Peltola V. Accuracy and feasibility of point-of-care white blood cell count and c-reactive protein measurements at the pediatric emergency department. *PLoS One*. 2015;10(6). doi:10.1371/journal.pone.0129920
33. Point-of-care CRP testing in the diagnosis of pneumonia in adults. *Drug Ther Bull*. 2016;54(10):117-120. doi:10.1136/dtb.2016.10.0432
34. Cals JWL, Schols AMR, Van Weert HCPM, et al. Point-of-care testing in family practices: Present use and need for tests in the future. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159(5).
35. CRP-POCT: wanneer nodig en wanneer niet? | Huisarts & Wetenschap. https://www.henw.org/artikelen/crp-poct-wanneer-nodig-en-wanneer-niet#. Accessed April 16, 2023.
36. Martínez-González NA, Keizer E, Plate A, et al. Point-of-care c-reactive protein testing to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Antibiotics*. 2020;9(9):1-31. doi:10.3390/antibiotics9090610
37. van der Pol S, Jansen DEMC, van der Velden AW, et al. The Opportunity of Point-of-Care Diagnostics in General Practice: Modelling the Effects on Antimicrobial Resistance.

Pharmacoeconomics. 2022;40(8):823-833. doi:10.1007/s40273-022-01165-3
38. Boere TM, El Alili M, Van Buul LW, et al. Cost-effectiveness and return-on-investment of C-reactive protein point-of-care testing in comparison with usual care to reduce antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing homes: A cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2022;12(9). doi:10.1136/bmjopen-2021-055234
39. Eley CV, Sharma A, Lee H, Charlett A, Owens R, McNulty CAM. Effects of primary care C-reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing by general practice staff: Pragmatic randomised controlled trial, England, 2016 and 2017. *Eurosurveillance*. 2020;25(44). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.44.1900408
40. Acuut hoesten | NHG-Richtlijnen. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-hoesten. Accessed April 16, 2023.
41. Verbakel JYJ, De Burghgraeve T, Van Den Bruel A, et al. Antibiotic prescribing rate after optimal near-patient C-reactive protein testing in acutely ill children presenting to ambulatory care (ARON project): protocol for a cluster-randomized pragmatic trial. *BMJ Open*. 2022;12(1). doi:10.1136/bmjopen-2021-058912
42. Turner PJ, Van den Bruel A, Jones CHD, et al. Point-of-care testing in UK primary care: A survey to establish clinical needs. *Fam Pract*. 2016;33(4):388-394. doi:10.1093/fampra/cmw018
43. Varzgaliene L, Heerey A, Cox C, et al. Point-of-care testing in primary care: Needs and attitudes of Irish GPs. *BJGP Open*. 2018;1(4). doi:10.3399/bjgpopen17X101229
44. Howick J, Cals JWL, Jones C, et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: An international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open*. 2014;4(8). doi:10.1136/bmjopen-2014-005611
45. HWF STATAN 2020 | Volksgezondheid. https://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/documenten/hwf-statan-2020. Accessed April 16, 2023.
46. Napolitano G, Caracciolo A, Apassiti Esposito S, et al. Complete Blood Count as point of care testing QBC STAR™: Preliminary evaluation. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(5):973-982. doi:10.1111/ijlh.13515
47. Rao L V., Moiles D, Snyder M. Finger-Stick Complete Blood Counts. *Point Care J Near-Patient Test Technol*. 2011;10(3):120-122. doi:10.1097/POC.0b013e31822814e0
48. Rao L V., Ekberg BA, Connor D, Jakubiak F, Vallaro GM, Snyder M. Evaluation of a new point of care automated complete blood count (CBC) analyzer in various clinical settings. *Clin Chim Acta*. 2008;389(1-2):120-125. doi:10.1016/j.cca.2007.12.006
49. Larsson A, Carlsson L, Karlsson B, Lipcsey M. Rapid testing of red blood cell parameters in primary care patients using HemoScreen™ point of care instrument. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1). doi:10.1186/s12875-019-0971-2
50. Larsson A, Smekal D, Lipcsey M. Rapid testing of red blood cells, white blood cells and platelets in intensive care patients using the HemoScreen™ point-of-care analyzer. *Platelets*. 2019;30(8):1013-1016. doi:10.1080/09537104.2018.1557619
51. Graindor N, Blomme S, Jughmans S, Boeckx N, Kieffer D. Performance evaluation of the Spinit ® -BC, a new point-of-care assay for total WBC count with 5-part differential and hematocrit measurement. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(6):e155-e158. doi:10.1111/ijlh.12747
52. De Graaf AJ, Hiemstra SW, Kemna EWM, Krabbe JG. Evaluation of a POCT device for C-reactive protein, hematocrit and leukocyte differential. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(11):e251-e253. doi:10.1515/cclm-2016-1167
53. McNair E, Qureshi AM, Bally C. Performance evaluation of the plateletworks® in the measurement of blood cell counts as compared to the beckman coulter unicel DXH 800. *J Extra Corpor Technol*. 2015;47(2):113-118.
54. Erhabor O, Richardson G, Mohammed I, et al. Evaluation of the QBC Star centrifugal three-part differential haematology system. *Br J Biomed Sci*. 2013;70(2):67-74. doi:10.1080/09674845.2013.11669938
55. Luo J, Chen C, Li Q. White blood cell counting at point-of-care testing: A review.

Electrophoresis. 2020;41(16-17):1450-1468. doi:10.1002/elps.202000029
56. Point-of-care hematology analyser based on visco-elastic focusing, digital imaging, image processing and machine learning | HemoScreen Project | Fact Sheet | H2020 | CORDIS | European Commission. https://cordis.europa.eu/project/id/811389. Accessed April 16, 2023.
57. Atkins M, Mcguire P, Balgobin B, et al. Point-of-care haematological monitoring during treatment with clozapine. *J Lab Med*. 2022;46(3):187-193. doi:10.1515/labmed-2021-0181
58. Howick J, Cals JWL, Jones C, et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. doi:10.1136/bmjopen-2014-005611
59. Osei-Bimpong A, Jury C, Mclean R, Lewis SM. Point-of-care method for total white cell count: An evaluation of the HemoCue WBC device. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(6):657-664. doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01093.x
60. Karawajczyk M, Haile S, Grabski M, Larsson A. The HemoCue WBC DIFF system could be used for leucocyte and neutrophil counts but not for full differential counts. *Acta Paediatr*. 2017;106(6):974-978. doi:10.1111/APA.13790
61. Cohen JF, Pauchard JY, Hjelm N, Cohen R, Chalumeau M. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(6). doi:10.1002/14651858.CD012431.pub2
62. Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, et al. A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Infections. In: *JAMA Pediatrics*. Vol 173. American Medical Association; 2019:342-351. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.5501
63. Point-of-care hematology analyser based on visco-elastic focusing, digital imaging, image processing and machine learning | HemoScreen Project | Fact Sheet | H2020 | CORDIS | European Commission. https://cordis.europa.eu/project/id/811389. Accessed April 1, 2023.

Reflectieverslag – Thomas Verbrugghe

De masterpaper werd begin 2021 opgestart met Klaus Wierinck en Klaas Callens. Algemeen ben ik zeer ontevreden over de weinig vruchtbare samenwerking gedurende de drie jaar met de twee andere collega's. Er werd niet meegedacht, er werden bepaalde deadlines niet gehaald, er werd quasi geen enkel onderdeel van de literatuur deftig opgeleverd voor definitief gebruik in de thesis en er werden grove nalatige fouten begaan (cfr. Datalek enquête zie infra). Ondanks meerdere pogingen onderling tijdens meetings en veelvuldige chatberichten tot motivatie had ik er eind 2022 genoeg van en besloot na ruim 2jaar (tijd genoeg gegeven..) dit te bespreken met onze promotor en de thesis te splitsen.

Initieel konden we wel het werk verdelen bij de literatuur zoekactie die 1289 artikelen opleverde. Dit werd gelijkmatig verdeeld en iedereen moest 1/3 van de artikelen verwerken en de geïncludeerde artikelen categoriseren volgens vooraf gedefinieerde onderdelen in Excel. Hierbij werkte Klaas pas eind 2022 deze lijst af, terwijl de deadline in de zomer was. Hierdoor liep de literatuurstudie veel vertraging op. Dit is het enige onderdeel van de hele thesis waar ik het gevoel had dat mijn collega's op een zinvolle manier meegeholpen hebben met de thesis.

Wat betreft de volgende stap, moest er tegen 1 december 2021 een aanmelding gebeuren bij de ethische commissie en moest er vervolgens een ethisch protocol geschreven worden voor het OBC. Ik lette erop de deadline te respecteren en zorgde ervoor dat we tegen de deadline in orde waren. Ik informeerde de twee collega's dat er een ethisch protocol moest geschreven worden. Er kwam geen enkele input, waardoor ik het gehele ethische protocol zelf bedacht en opstelde alsook de vragenlijst voor de enquête. Dit was een eerste moment waar ik de samenwerking hekelde. Maximaal kon ik oproepen om via gezamenlijke meeting mijn voorstel tot enquête te bespreken en voor te leggen aan de andere groepsleden. Tijdens het overleg werden geen onderbouwde of inhoudelijke argumenten tot verbetering gegeven. Zo kreeg ik als feedback terug dat 'de vragenlijst er goed uitziet', 'geen opmerkingen' en puntkomma opmerkingen. Klaus hielp me met de lay-out. Na bespreking met de promotor kwam ik tot de conclusie dat er toch een tiental vragen weinig zinvol waren. Ik besloot daarop de vragenlijst te herwerken met goedkeuring van de promotor. Ergens verwachtte ik dat mijn collega's ook meedenken bij het opstellen van de methode van het ethisch protocol als de vragenlijst, wat niet het geval was. De mailing naar de promotor, het kritisch reflecteren over geschreven onderdelen en het herwerken van de feedback naar een betere versie deed ik zelf zonder dat ik hulp kreeg. Nu ook merk ik dat er vragen in onze finale enquête zitten, die eigenlijk beter gesteld konden worden of eigenlijk niet logisch zijn (zoals urine dipstick zetten bij 'mogelijke combinaties van POCT COFO'). Ik trek op 31/5/2022 voor de eerste keer stevig aan de alarmbel dat dit zo niet verder kan, en Klaas en Klaus beloofden een betere samenwerking. In de zomer van 2022 krijgen we goedkeuring van het OBC en kunnen we de enquête verzenden. Na de zomer van 2022 startte ik met meetings te plannen om de vragenlijsten op te maken en huisartsen te rekruteren.

Het leren werken met Qualtrics KU Leuven, het opzetten van de enquête, het opmaken ervan op Qualtrics en het verzenden van de enquêtes heb ik zelf gedaan. Klaas heeft zelfs nooit een account op Qualtrics aangemaakt, Klaus maakte een account aan maar ondernam geen actie (lukte blijkbaar niet om e-mailadressen te categoriseren in 'Contacten' en de mails te verzenden omwille van foutmeldingen).

Bij de inzameling van de e-mailadressen bij de huisartsen, merkte ik een grove fout op tegen de vooropgestelde werkmethode in het ethisch protocol en dus de GDPR. Klaus werkte niet volgens de vooropgestelde methoden, mogelijks omdat hij het ethisch protocol slecht/niet gelezen had. Die stelde voor om de voorzitter van een groep artsen te contacteren om de e-mailadressen van de betreffende groep te verkrijgen (LOK-voorzitter, Wachtpost-voorzitter, Seminarieleider…). Hij kopieerde de e-

mailadressen van zijn vroegere wachtpost (HA Middenkust) zonder toestemming van de wachtpostvoorzitter. Hij gaf dit toe nadat ik zijn schriftelijke bevestiging van de HA-wachtvoorzitter wou zien en mijn STACO erop wees dat dit vreemd was dat mijn collega wél de volledige lijst van wachtpost artsen had (80 emailadressen), terwijl hij als wachtpostvoorzitter hier geen toestemming voor dacht te mogen geven. Na dit inzicht en onderling overleg met Klaus stelde hij voor om hierover niets te zeggen en hierover geen probleem te maken. 'Het is toch gewoon een mail'. Ik vond zijn houding laakbaar en lichtte zelf de promotor in op 20 december 2022 over deze schending van het protocol. Er is trouwens ook een tamelijk grote ongelijkheid wat betreft binnengehaalde enquêtes: Thomas 54, Klaas 26 en Klaus 21 (waarvan 4 ongeldig verkregen). Ik heb meer enquêtes alleen dan mijn twee collega's samen binnengehaald. Er is bijvoorbeeld één iemand uit Klaus zijn seminarie die onze enquête invulde… Er was in januari geen motivatie meer om nog bijkomende enquêtes te zoeken bij mijn collega's. Klaus leverde 2 lijsten met emails waarvan 1 ongeldig en 1 lijst met seminariecollega's) en Klaas 2 lijsten.

Ondertussen maakte ik een gemeenschappelijk word-document op google drive aan. Ik schreef de methode al en analyseerde de enquêteresultaten op KU Leuven Onedrive. Klaas zat nooit op Onedrive, Klaus bracht geen belangrijke inzichten bij tijdens de verwerking van de analyse. Ik had het idee om verschillende subgroepen te vergelijken en destilleerde wat ik belangrijk vond om later in de discussie te bespreken. Verder merkte ik ook op dat we beter de literatuurstudie verfijnden en selectieve POC WBC- of POC Hb-meters weglieten, omdat de studie anders veel te breed werd. Ook merkte ik op dat POCT COFO enkel op capillaire stalen slechts vier artikelen zou opleveren, en we beter de artikelen wat betreft POCT COFO op veneuze stalen ook includeerden voor gebruik. Volgens dit inzicht hebben we onze masterpaper verfijnd.

Ondertussen had Klaas slechts enkele lijsten e-mailadressen aangereikt en wat meegeholpen met de verwerking van de zoekactie. De verwerking van de artikelen was na 2,5 jaar nog steeds niet af, tot overmatige frustratie van mezelf. Hij had nog geen enkele actie (!) gemaakt op de draft van de literatuurstudie en ging tweemaal met verlof net tijdens een deadline en daaropvolgende bespreking met de promotor (opstellen en indienen ethisch protocol en opstellen literatuurstudie / finaliseren artikelverwerking op Excel / bespreking ervan met de promotor (7 februari 2022)). In compensatie leverde hij ook niet vooraf of nadien een relevant stuk tekst in.

Tijdens een gezamenlijke meeting met de promotor op 20 december 2022 bracht ik onze promotor voor het eerst op de hoogte dat de samenwerking erg problematisch verliep. Dit staafde ik met een mail op 18 januari waarin ik dit objectief aankaartte. Ik moest altijd maar opboksen tegen holle excuses van de twee collega's en het werk geraakte niet af. Ik gaf Klaus en Klaas de tijd om hun houding te veranderen, met als uiterste datum 7 maart 2023 als tijdstip waarop beslist werd of ik het groepswerk zou splitsen. Dit werd vooraf transparant meegedeeld tijdens gezamenlijk overleg en ook nog eens in een mail naar de groepsleden met onze promotor in CC. De verwachte ommekeer bij Klaas kwam er niet. Zijn snel geschreven literatuurstuk over het onderdeel POC WBC voldeed niet aan de verwachtingen. Hij moest >60 artikelen bespreken in zijn stuk, maar vermeldde slechts 9 artikels, waaronder 2 reviews (die niet thuishoren in de resultaatsectie) en waarvan hij uit 7 artikels gewoon de conclusie wat parafraseert in zijn tekst. We deelden dit mee aan de promotor tijdens gezamenlijk overleg en we kwamen tot de conclusie dat zijn stukken tekst niet konden gebruikt worden voor implementatie in de thesis. Ik berichtte hem vrij direct en zei dat ik niet echt de indruk heb dat hij weet waar we mee bezig zijn. Hij nam geen contact op en negeerde het bericht op messenger. Door al 3 bijeenkomsten met de promotor te missen en nooit te vragen wat er gezegd was, maakte hij het er natuurlijk niet beter op. Op 7 maart 2023 beslisten we dan gezamenlijk in aanwezigheid van onze promotor en na veelvuldig geduld, slapeloze nachten en vooral op mijn vraag om de thesis te splitsen. Hierbij had Klaas dermate weinig gedaan, dat hij eigenlijk een volledig andere onderzoeksopzet moest

gaan zoeken en van het volledige onderzoeksproject werd gehaald. Hij gaf tijdens het overleg op 7 maart 2023 toe dat hij veel te weinig deed (met bevestiging van Klaus) en stemde in met de uitstap uit de thesis. We communiceerden dit naar het ICHO.

Klaus probeerde wel aanwezig te zijn op de gemeenschappelijke meetings, maar leverde wel niet echt inhoudelijke of constructieve verbeteringen aan de thesis en leverde buiten zijn onderdeel bij de verwerking van de zoekactie en enkele e-mail-lijsten naar mijn gevoel geen relevante bijdrage. Ik besliste om niet ook van hem te splitsen, alhoewel ik zijn medewerking sterk ondermaats vond. Er was ook geen goede opsplitsing mogelijk. Ik had de enquête zelf opgesteld, de meeste artsen gerekruteerd en was ik de enige die werkte op Qualtrics. Daarbij zou ik dan bij de splitsing zelf verantwoordelijkheid moeten opnemen voor het datalek dat ik niet veroorzaakt had, waar ik echt geen zin in had. Anderzijds was de onderzoeksopzet dat we de enquête zouden vergelijken met de literatuur, maar aan de literatuurstudie was er nog zeer weinig gebeurd. De belangrijkste stukken had ik zelf al wat geschreven (inleiding, methode, deel van de resultaten van mijn verwerkt deel betreffende de enquête + literatuurstudie). Het bleek dus voor mij niet interessant om de paper nog eens te splitsen. Na de splitsing met Klaas zag ik dat Klaus wel meer inging op mijn vraag om online af te spreken, af te toetsen en nu beloofde de zelf opgelegde deadlines te respecteren. Hoewel Klaus nu meer openstond voor overleg, schreef hij enkele stukken onder meer over de accuraatheid van de toestellen, met weinig of geen bronvermelding en zonder wetenschappelijke nauwkeurigheid. Hij schreef nu voornamelijk stukken die op zichzelf over een gelezen artikel/review gingen, maar zonder koppeling met onze onderzoeksresultaten en dus niet op die manier bruikbaar voor de inleiding of discussie.

Onze promotor wenste op 15 april 2023 een versie van de paper voor nazicht. Ik had de inleiding ondertussen zelf geschreven (Klaus had nagelezen en enkele grammaticale wijzigingen gemaakt), de methoden gefinaliseerd, mijn enquêteresultaten geïmplementeerd, 14 van de 17 tabellen opgemaakt en zijn stuk over de literatuurresultaten mee (her)schreven. Ik vertrouwde hem de Prisma flow toe en de opmaak van de tabellen van de literatuurstudie en vroeg hem ook al om de discussie te beginnen schrijven. Op 15 april overlegden we dan kort. Ik vroeg om me kort te briefen over de 11 studies, omdat we zo de inzichten uit de enquête konden samenleggen met de literatuur en hierbij de discussie konden opmaken. Hij kende zijn artikelen niet. Ik moest tijdens het overleg telkens elke studie opnieuw openen, zoeken naar waar melding van bijvoorbeeld pre-analytische fouten of leukocytendifferentiatie gemaakt werd. Ik bracht het inzicht aan om de uitkomstmaten van de tabel te beschrijven volgens de onderzoeksstadia in het Horizon scan artikel van prof Verbakel (analytisch performant, klinisch performant, klinisch effectief) om er zo wat structuur in te steken. Ik herwerkte de tabel, en merkte op dat de Prisma flow fouten bevatte, een element dat ook prof Verbakel op het overleg naar voor bracht. Toen ik bij de discussie kwam, stond er ½ blad tekst met vier afzonderlijke blokjes tekst, over vier artikelen (NHG guideline bv.). Er was geen verwerking van onze onderzoeksresultaten, deze blokjes tekst waren algemeen en konden niet gebruikt worden volgens mij. Een voorbeeld van zijn schrijfstijl:

“Onze survey kon rekenen op een behoorlijk aantal reacties met enkele duidelijke tendenties maar ook enkele tegenstellingen met wat we uit de literatuur konden extraheren.”

Ik werd boos, besefte dat er op de gevraagde (late) datum 15 april geen eerste versie kon ingediend worden en dat dit artikel niet kwalitatief genoeg was voor oplevering naar de promotor. Het was al 3 jaar te weinig qua inzet en qua geleverde inzichten, en er werd nooit een onderdeel kwalitatief in orde opgeleverd. Ik had eerder gezegd tegen de promotor dat hét doel was dat de paper een kwalitatief eindproduct werd, al moet dat ten koste gaan van een ongelofelijk onevenwicht qua werkverdeling en het datalek. Ik was het *je m’en fous* gehalte zo kotsbeu. In mijn seminariegroep hadden ze me ook aangeraden om, indien er niet gesplitst kon worden, niet achterom te kijken en gewoon te zorgen dat ik zelf achter het artikel kon staan en mezelf recht in de ogen kon kijken. Ik verweet hem misnoegd

bovenstaande elementen en besefte dat ik nog heel wat werk voor de boeg had. Uiteindelijk schreef ik na het ethisch protocol, de inleiding, de methoden, de enquêteresultaten, een belangrijk deel van zijn resultaten ook de discussie, de conclusie en het abstract zelf. Ik finaliseerde de lay-out, maakte een inhoudstafel op, implementeerde de bronnen in Mendeley en maakte een ordentelijke bronnenlijst op. Ik zond dit daags nadien door naar Prof. Verbakel en liet nog niets merken van de slechte samenwerking. Nadat hij tevreden reageerde over het resultaat en feedback gaf tot verwerking, herwerkte ik het document tot een finale versie. Klaus was niet aanwezig op het finale overleg. Daarin vertelde ik hoe de vork aan de steel zat. Hierbij heb ik altijd een mooi eindproduct voor ogen proberen te houden, wat uiteindelijk gelukt is.

Alles samenvattend, kan ik stellen dat ik ongeveer 85% van het werk voor eigen rekening nam, continue botste op een muur van onverschilligheid en uitstelgedrag bij mijn collega's, en dat het protocol niet gevolgd werd met onrechtmatige dataverzameling tot gevolg. Dit alles leidde tot veel slapeloze nachten en mentale onrust bij mezelf. Ik ben bijgevolg extreem teleurgesteld in de manier van samenwerking.

Uiteindelijk heeft dit mijn zin voor onderzoek niet gekelderd en ben ik toch blij dat ik inzicht heb verkregen over een belangrijk onderdeel van de point-of-care testing in de huisartsgeneeskunde. Ik kan nu toch wel stellen dat ik nu een goed beeld heb van de evidentie bij bepaalde POC-devices, waar toekomstig onderzoek zich naartoe aan het richten is en hierover kritisch leerde nadenken. Ondertussen presenteerde ik de resultaten al op het seminarie en in een LOK-vergadering. Hierop kreeg ik positieve feedback. Ik ben eigenlijk enorm fier dat ik ondanks laakbare houding van de twee collega's toch een deftig eindproduct afgeleverd heb.

Met vriendelijke groet

Thomas Verbrugghe

3e manama Huisartsgeneeskunde