KU LEUVEN

ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 2: de witte bloedlijn.

Anneleen Robaeys

Promotor: Dr. R. Bruyninckx, Huisarts, ACHG KULeuven

Co-promotoren: Prof. J. Goedhuys, Psycholoog, ACHG KULeuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

Dr. Robaeys Anneleen, KULeuven

Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 2: de witte bloedlijn.

Promotor: Dr. R. Bruyninckx, Huisarts, ACHG KULeuven
Co-promotor: Prof. J. Goedhuys, Psycholoog, ACHG KULeuven
Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2014-2015

DANKWOORD

Graag wil ik mijn promotor, Dr. Bruyninckx Rudi en mijn co-promotor Prof. Goedhuys Jo bedanken voor hun inbreng en feedback bij de totstandkoming van dit project. Ook wil ik graag de medewerkers van het laboratoriumMCH Leuven, waaronder klinisch bioloog De Schouwer Eric en hun IT- dienst, bedanken om dit project te helpen realiseren. Uiteraard kon ik dit praktijkproject niet tot stand brengen zonder de medewerking van alle artsen in de opleidingspraktijk Kumtich (Bogaerts Myriam, De Cort Paul), en Huisartsenpraktijk Machelen (Bruyninckx Rudi, Scheire Dirk, Van Asch Kristin, Vansintian Marc) waarvoor ik mijn dank aan hun wil opdragen. En natuurlijk veel dank aan mijn collega huisarts in opleiding op't Hoog Boudewijn voor de goede samenwerking om deze manama-thesis samen tot een goed einde te brengen. De vele steun, adviesmomenten en bevestigende mailtjes hebben er dan toch voor gezorgd dat uiteindelijk de pdf-versie kon gemaakt worden!! Bedankt!

INHOUDSTABEL

DANKWOORD 3

INHOUDSTABEL 4

ABSTRACT 5

INLEIDING 6

VRAAGSTELLING 8

METHODE 9

Deel 1 studie van de kosten 9

Deel 2 studie van bestaande richtlijnen en gelijkaardige studie(s) 9

Deel 3 studie over het diagnostisch landschap 10

Deel 4 studie in de praktijk 11

RESULTATEN 13

Deel 1 kosten 13

Deel 2 richtlijnen 14

Deel 3 literatuur: diagnostisch landschap 16

Deel 4 praktijkonderzoek 18

DISCUSSIE 21

Deel 1 kosten 21

Deel 2 richtlijnen 21

Deel 3 literatuur 23

Deel 4 praktijkonderzoek 24

Sterke punten 25

Tekortkomingen 25

Afkortingen 26

Bijlage 27

Bijlage1A 27

Bijlage 1B 31

Bijlage 2 32

Bijlage 3 33

Bijlage 4 38

Bijlage 5: goedgekeurd protocol 40

Bijlage 6: goedkeuring ethische commissie 51

Literatuur 53

ABSTRACT

Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 2: de witte bloedlijn.

Haio: ROBAEYS Anneleen
Universiteit KULeuven
Promotor: Dr. BRUYNINCKX Rudi
Co-promotor: Goedhuys Jo
Praktijkopleider: Dr. DE CORT Paul
Opleidingspraktijkadres: Leuvenselaan 797 3300 Kumtich

Achtergrond: Huisartsen houden zich meer en meer bezig met het screenen van hun patiënten op ziekten, voorstadia van ziekten, risicofactoren en risicogedrag. Een labo wordt aangewend als hulpmiddel om dit doel te bereiken. De vraag stelt zich echter wel of er niet te vaak en te veel testen worden aangevraagd.

Doelstellingen:
Dr. op't Hoog en Dr. Robaeys hebben zich verdiept in het deel complet formule. Samen brachten ze de tweeledige thesis "Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk" "Deel 1: de complet formule" en "Deel 2: de witte bloedlijn" tot stand. Er werd gestreefd om overzichtelijk de bestaande richtlijnen in België weer te geven omtrent het aanvragen van de completformule bij een patiënt zonder klachten. Tevens werd er een diagnostisch landschap van afwijkende waardes in de complet formule opgesteld. Tenslotte werd er in drie praktijken een observationele studie gehouden om het aanvraaggedrag omtrent dit onderwerp in kaart te brengen. Ook wordt er een beeld van de kostprijs van deze overbodige labo-aanvragen verkregen.

Methode:
De kosten werden opgelijst via contact met labo.
De huidige richtlijnen in België betrekking hebbend met dit onderwerp werden nagekeken . De evidence uit de literatuur wordt samengevat.
Het aanvraaggedrag van de complet formule werd in de drie huisartspraktijken in kaart gebracht. De aanvragende artsen van twee praktijken vulden op het aanvraagformulier de indicatie van de bloedname in zodat retrograad onderzoek vermeden werd. In de derde praktijk werd er wel gedurende 6 maanden retrospectief indicaties opgevraagd. .

Resultaten:
De RIZIV-richtlijn geeft aan dat iedere persoon vanaf 50 jaar om de 5 jaar een cardiovasculaire screening zou moeten ondergaan en vanaf 65 jaar aan een jaarlijkse diabetesscreening moeten worden onderworpen. Over het aanvragen van leukocyten wordt niet gesproken. In andere richtlijnen wordt hemoglobine als enige item in de complet formule aangeraden om aan te vragen bij een patiënt zonder klachten. Acute leukemie kan worden vermoed door blastcellen, gezien in de witte bloedcelformule; het totale aantal witte bloedcellen kan laag, normaal of hoog zijn. Het is meestal veilig om alleen te controleren als de neutropenie mild of matig is, de witte bloedcelformule normaal is en de patiënt geen anemie en / of trombocytopenie heeft.

Er werd in drie huisartsenpraktijken het aanvraaggedrag van de complet formule in kaart gebracht. Dat hier uiteindelijk gemiddeld ruim tachtig procent volgens de richtlijn van Domus Medica niet nodig bleek te zijn heeft ons toch ook verbaasd. Dat er van iedere 100 patiënt contacten 11 met een bloedname naar huis gaan waarvan zo'n 9 onnodig, is een getal dat ons gevoelsmatig erg verbaasd heeft. Voor de witte bloedcellen kunnen we besluiten dat er 4,03% bij een asymptomatische patiënt te hoog is en 3,75% te laag. Ook nooit meer dan 4% van de items van de differentiatie waren te hoog of te laag. Dit lijkt mij dan ook volledig overeen te komen met de principes van een Gauss-curve. De kosten per onnodige complet formule bedroegen 2,30 euro. Er werd in de onderzoeksperiode voor 1.000,50 euro aan complet formule aangevraagd. Hiervan bleek 798,10 euro onnodig te zijn volgens de richtlijn en had dus bespaard kunnen worden.

Conclusie: In de verschillende praktijken werden zoals verwacht fors teveel onnodige complet-formules aangevraagd. Met een gedragsverandering zou hiermee een forse besparing gerealiseerd kunnen worden.

Contact: anneleenrobaeys@hotmail.com

A. Robaeys is haio in Kumtich; Dr. R. Bruyninckx is huisarts en Prof. J. Goedhuys is psycholoog. Deze laatste twee zijn verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven.
Correspondentieadres: anneleenrobaeys@hotmail.com
Belangenconflict: niets vermeld

INLEIDING

Boudewijn en ik stelden ons vorig jaar vragen rond het rationeel aanvraaggedrag van laboratoriumtesten door de huisarts. Ik werd met dit probleem geconfronteerd toen een 28-jarige man mij consulteerde in mijn 2e maand als Huisarts In Opleiding met een licht vermoeid gevoel sinds twee weken. Uit ongemak en nog wat ontwetendheid als beginnende arts greep ik naar de optie om een bloedname uit te voeren. Ik vroeg complet formule, nierfunctie, leverset en schildklier aan. Deze bloedname resulteerde in een volledig normale uitslag uitgezonderd van een lymfopenie van 15000. Bij het bespreken van de bloedname vermelde ik dit te kort aan cellen, vertelde hem dat dit hoogstwaarschijnlijk geen verband hield met zijn klacht en raadde hem aan om na 3 maanden nog eens bloed te laten trekken. Ik concludeerde voor mij zelf dat ik niet echt op de hoogte was van de randwaardes van de complet formule en de betekenis dat ik eraan diende te geven. Na wat opzoekingswerk stootte ik nergens op informatie over het beleid bij een afwijkende waarde wat de opvolging of verwijzing betreft. Zowel in de aanbevelingen van Domus Medica als NHG vond ik geen gegevens over de vals positieven en vals negatieven bij afwijkende waardes in een complet formule.

In het gros aan testen waarover een aanvragende arts beschikt, is het niet altijd eenvoudig om door het bos de bomen te zien en te weten welke test voor welke casus best geschikt is. De patiënt kan negatieve gevolgen ondervinden van het verkeerd of onnodig aanvragen van laboratoriumtesten. Vals positieve resultaten geven aanleiding tot bijkomende onderzoeken of overbodige behandelingen. Zo brengt bijvoorbeeld een verwijzing naar een hematoloog ongerustheid te weeg bij verminderd trombocyten- en leukocytaantal zonder symptomen.
In het geval men enkel hemoglobine in de complet formule zou aanvragen (zoals aanbevolen wordt in de RIZIV-richtlijn) [1] zou er geen (onnodige) ongerustheid ontstaan, bij zowel de arts als patiënt. Aan de andere kant worden testen soms onterecht niet aangevraagd, waardoor de patiënt suboptimale zorg krijgt.

In de huisartsenpraktijk is er een lage prevalentie van ernstige ziektes waardoor een klinisch biologische test vaak wordt aangevraagd om een diagnose uit te sluiten dan wel aan te tonen. Er is een hoog voorspellende waarde van een negatieve uitslag maar in de huisartsensetting ook dikwijls een laag voorspellende waarde van een positieve uitslag.
Patiënten denken vaak dat ze, door een bloedonderzoek te laten uitvoeren, gerustgesteld kunnen worden maar dit zou op een andere manier bereikt moeten worden. Het is de taak van de huisarts om het risico op vals-positieve testen uit te leggen. Er dient tevens benadrukt te worden dat er meer ongerustheid gewekt wordt dan geruststelling.

Naar aanleiding van een manama-thesis (2014, Janssens M.) besloten Boudewijn Op't Hoog en ik om op deze thesis verder te gaan: We trachtten een beeld te schetsen van de kost van dit aanvraaggedrag en een literatuurstudie uit te voeren over de bestaande richtlijnen. We stelden immers vast dat de gemiddelde huisarts weinig op de hoogte is van de kostprijs bij het nemen van een bloedname. Dit stelden we vast bij navraag in onze eigen opleidingspraktijken en in de wachtpost. Hier zijn geen registraties omtrent gebeurd.
De laatste jaren vragen huisartsen meer labotesten aan, met de nodige financiële gevolgen. Dit bleek uit cijfers van het KCE en het RIZIV[3,4,5,2]
In 2009 maakte de totale kostprijs van alle labotesten in België 5,2 % uit van de totale gezondheidskosten. De reden om bepaalde testen aan te vragen strookt echter niet altijd met de richtlijnen. [6]

Domus Medica, KCE en RIZIV hebben enkele jaren geleden aanbevelingen gepubliceerd over het bloednamen bij een asymptomatische patiënt. Hierin werd weinig uitgewijd over de indicaties voor het aanvragen van een witte bloedlijn. [4]
Boudewijn en ik willen aan de hand van deze thesis overzichtelijk de bestaande richtlijnen weergeven omtrent de completformule bij een patiënt zonder klachten. Tevens willen we een diagnostisch landschap van afwijkende waardes in de complet formule opstellen. Tenslotte willen we in drie praktijken een observationele studie houden om het aanvraaggedrag omtrent dit onderwerp te in kaart te brengen.
We stellen ons dus de vraag waarom deze complet formule zoveel wordt aangevraagd.
Wat is met andere woorden het nut van het aanvragen van een completformule bij een asymptomatische patiënt?

VRAAGSTELLING

We onderzoeken dit domein dus aan de hand van 4 pijlers:

- Wat is de kost?
- Wat zeggen de bestaande richtlijnen ons?
- Wat weten we na een literatuurstudie over het diagnostisch landschap?
- Hoeveel wordt een complet formule aangevraagd in drie huisartsenpraktijken?

METHODE

Deel 1 studie van de kosten

Ik heb de klinisch bioloog, De Schouwer Eric , van het Medisch Centrum van Huisartsen (MCH) te Leuven aangesproken om een beeld te krijgen van de kostprijs. Verder bestudeerde ik "Labogids 2014, team huisarts accuraat" uitgebracht door CMA Medische analysen. Dr. op't Hoog maakte hier een bespreking over en vatte dit samen. (cfr Rationeel aanvragen laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 1: witte bloedlijn). Er werd ook getracht om de kosten van de laboaanvragen van huisartsenpraktijk Kumtich weer te geven, maar deze zijn door een switch in de excelbestanden verloren (onbruikbaar) gegaan.

Deel 2 studie van bestaande richtlijnen en gelijkaardige studie(s)

Om het gemakkelijk te maken splitsen we de complet formule op in 3 pijlers: Rode bloedlijn, Witte bloedlijn en Trombocyten. Boudewijn nam de "Rode bloedlijn" en "Trombocyten" voor zijn rekening, ik de "Witte bloedlijn".

Net zoals in de thesis van Janssens M. zocht ik met de Mesh-termen 'routine blood test', AND/OR 'general practice' AND/OR 'test-ordering' in BMJ, Cochrane en andere primaire en secundaire bronnen. Ik vond enkel artikels die het aanvraaggedrag besproken bij de huisartsen wanneer het ging over testen klinische biologie. Ik zocht op Pubmed met de zoektermen " complete blood count" "asymptomatic" "bloodsample", "primary care". Ik vond alleen artikels over andere onderwerpen betrekking hebben over klinisch biologie of bij specifieke klachten.

Voor mijn zoektocht naar richtlijnen heb ik gezocht in quaternaire bronnen. Ik zocht naar relevante artikels via Cebam. Ook weerhield ik de aanbeveling van Domus Medica van 2011 "Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen" en de hierop gebaseerde brochure van het Riziv "Klinische biologie, rationeel voorschrijven van testen". Op de website van het Riziv stond de laatste omzendbrief betreffende klinische biologie en de forfaits. Er is ook een LESA (landelijke eerstelijnssamenwerkingsrichtlijn) van het NHG (Nederlandse huisartsen genootschap), het NVKC (Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde) en het SAN (samenwerkende artsenlaboratoria Nederland) uitgebracht met de titel "Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek." Het Kenniscentrum bracht in 2007 ook al een richtlijn uit over dit onderwerp, "Laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk." Het NVKC bracht een artikel uit over probleemgeoriënteerde aanvraagformulieren in de huisartsenpraktijk. Er bestaat ook een NHGstandaard over "Algemeen bloedonderzoek".
Verder heb ik nagegaan of er al andere thesissen aan dit onderwerp gewijd waren. Dit om dubbel onderzoek te vermijden. Zo bekeek ik de naslagwerken "Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten door de huisarts: een praktijkverbeterend project (Janssens M. 2013), "Rationeel voorschrijven van klinisch biologische testen in de huisartsenpraktijk" (Naus J. 2013), "Bloedanalyse bij de asymptomatische 50-plusser" (Creemers, Debuysscher, Luyten, Theunis, Van Pee, Vermeer 2011).
Tijdens het opstellen van deze thesis heb ik de thesis van Janssens als rode draad gebruikt en vul deze op verschillende plaatsen aan. Zo worden de drie bloedlijnen in deze thesis meer uitgelicht en wordt er ingegaan op het diagnostisch landschap bij afwijkende waardes.

Deel 3 studie over het diagnostisch landschap

Ik zocht o.a. via CEBAM(zowel op EBM practicenet (zoektermen leucopenie, leukocytose), website van RIZIV (cfr supra) en aanbevelingen van domus medica (cfr supra).en Medline. We gebruikten op Pubmed dezelfde MESH-termen
In de TRIPdatabase werden er met de de zoektermen CBC, screening en healthy patient enkele honderden resultaten gevonden, geen enkele kwam in aanmerking om gebruikt te worden. Ook "full blood count" en "routine blood" leverde geen relevante resultaten op. Het combineren met "primary care" heeft geen toegevoegde waarde gehad.

Wat het diagnostisch landschap betreft raadpleegde ik de cursus "Klinische Hematologie" geschreven door Prof. Boogaerts M (docent Hematologie aan de KULeuven, gespecialiseerd in Stamcelbiologie en Embryologie.)(("Klinische Hematologie, lannoo campus, Prof. Dr. Boogaerts. 2010)), hoofdstuk leukopenie, leukocytaire dysfuncties en leukocytose.
Gezien ik in bronnen - geschreven voor en door huisartsen - te weinig informatie verkreeg over het diagnostisch landschap van de completformule ben ik verder naar gaan zoeken op www.uptodate.com, via de toegangsweg en paswoord van kuleuven (stuiterproxy kuleuven), en verkreeg de overzichtartikels "Approach to the patient with neutrophilia 2014", "Approach to the patient with lymphocytosis or lymphocytopenia 2014", "Causes of neutrophilia 2014", "Definition and mechanisms of leukocytosis and neutrophilia 2014" en "Overview of neutropenia". Hier verkreeg ik dan wel goede overzichten van differentieel diagnoses. Dit kan nuttig zijn bij afwijkende waardes in de praktijk (bijlage 4).
(10, 11, 12)

Ook "bloedanalyse bij de asymptomatische 50-plussers"; promotor prof. Aertgeerts 2010-2011", een overzichtartikel opgesteld door 7e jaars geneeskundestudenten, pre-specialisatie Huisartsgeneeskunde, verschafte me meer informatie.
Via domus medica heb ik Huisarts Nu nagekeken voor besliskunde maar bij de zoektermen "leukopenie", "leukocytose", "lymfopenie" en "lymfocytose" "primary care" verkreeg ik geen resultaten.

Deel 4 studie in de praktijk

Er werd gedurende twee maanden in twee praktijken (Huisartsenpraktijk Kumtich, Huisartsenpraktijk Machelen) en 6 maanden in een 3e praktijk (Huisartsenprakijk Lambrechts Meerbeek) het aantal aangevraagde completformules geobserveerd. Dit om zoveel mogelijk diversiteit in artsen (verschillende regio's, solopraktijk, groepspraktijk) en seizoenen te implementeren

Door een technisch probleem gingen er veel ingevulde indicaties verloren van de tweede maand van de steekproef in Kumtich. Dit heeft het vervelende resultaat dat de grootte en betrouwbaarheid van deze resultaten dan ook minder zijn.

De steekproef werd gehouden in 3 praktijken.

- Huisartsenpraktijk Kumtich, periode 1 juni 2014 tot 1 juli 2014 en 1december 2014 tot 1 januari 2015; bestaande uit 2 huisartsen en 1 HAIO ; deze praktijk ziet 10300 patiënten per jaar (berekend op jaar 2014)
- Huisartsenpraktijk Machelen, periode 15 november 2014 tot 15 januari 2015 in Machelen; bestaande uit 3 huisartsen en 1 HAIO ; deze praktijk ziet 10500patiënten per jaar
- Groepspraktijk Lambrechts Meerbeek, periode 1/7/2014- 31/12/14; bestaande uit 1 huisarts en 1 HAIO ; deze praktijk ziet 5000 patiënten per jaar

Voor laboratoriumdiagnostiek werd samengewerkt met

- Labo Medisch Centrum Huisartsen Leuven (verbonden met Huisartsenpraktijk Kumtich)
- Labo Klinisch Laboratorium AZ Jan Portaels Vilvoorde (verbonden met Huisartsenpraktijk Machelen).
- CMA Herentals (verbonden met Huisartsenpraktijk Meerbeek)

Medidoc is het gebruikte elektronisch medisch dossiersysteem in Huisartsenpraktijk Kumtich, Windoc in Meerbeek.

Vaak vragen we de complet formule aan bij patiënten waarbij er eigenlijk geen indicatie is. Ik zou me dan ook willen beperken tot deze groep. Hiervoor definieer ik de volgende patiënt:

Patiënten bij wie om variabele redenen

- een bloedname gebeurt met sedimentatie, RBC en hematocriet, Hb, WBC met formule en trombocyten.

  én

- zonder specifieke klachten of vermoedens naar afwijkingen met betrekking tot de complet formule

en het géén

- post-operatieve bloedname, opvolging van anemie, vermoeidheid of specifieke controle of vraagstelling naar een van deze onderzoeken betreft.

Dit betreft bijvoorbeeld patiënten die voor een jaarlijks bloedonderzoek komen op eigen vraag, diabetes controle, SOA screenings en opvolging van hypothyreoïdie. Bloednames met een gerichte vraag naar een van de te onderzoeken testen of een vermoeden van bijvoorbeeld anemie werden uitgesloten.

Nog enkele definities:

- Bij de medicatie dat invloed kan hebben op de complet formule rekenen we corticoisteroiden ; clozapine, thyreostatica en sulfasalazine, cytostatica.
- Bij co-mobiditeit waarbij de complet formule zou moeten worden opgevolgd rekenen we nierinsufficientie, bloedingspathologie

- Onder complet formule rekenen we hemoglobine, hematocriet, rode bloedcellen, mcv, mch, witte bloedcellen, bloedplaatjes, wbc formule (procentueel en absoluut; neutrofielen segmentkernig, eosinofielen, basofielen, lymfocyten, monocyten) .

Bij de laboaanvragen behorend bij de categorieën van > 50 jaar wordt nagegaan of dit comform de huidige RIZIV richtlijn is aangevraagd geweest (obv leeftijd, geslacht, indicatie aanvraag). (de aanbevelingen worden besproken bij rubriek "Resultaten" cfr infra).
Uiteindelijk werd de kost berekend van de aangevraagde bloednames. Er werd gekeken of de bloednames conform de huidige richtlijn van het RIZIV aangevraagd zijn geweest. Er werd berekend hoeveel kost zou kunnen worden bespaard als de richtlijnen strikter zouden worden toegepast.
Gezien de complet formule heel wat items omvat, hebben we de taken verdeeld. Boudewijn op't Hoog neemt de rode bloedlijn en trombocyten voor zijn rekening, Anneleen Robaeys de witte bloedlijn. Ook verdiepen zij zich beiden in de literatuur voor interpretatie voor die domeinen.

Als referenties worden de referenties van het labo Klinisch laboratororium AZ Jan Portaels Vilvoorde gebruikt

Hemoglobine	11.9 – 14.6	g/dl
Hematokriet	37 – 44	%
Rode bloedcellen	3.9 – 5.1	X 10*6/µL
Mcv	83-98	fL rbc
Mch	27-32	Pg/rbc
Mchc	32-35	g/dl
Witte bloedcellen	4.5-12.7	X 10*3/µL
Bloedplaatjes	173-390	X 10 *3/ µL
Neutrofielen segmentkernig (%)	42.5-73.2	%
Eosinofielen (%)	0.2-5.3	%
Basofielen (%)	0.1-1.0	%
Lymfocyten (%)	18.3-45.7	%
Monocyten (%)	4.2-11.8	%
Neutrofielen (absoluut)	2.0 -7.5	X 10*3/µL
Eosinofielen (absoluut)	<0.5	X 10*3/µL
Basofielen (absoluut)	<0.2	X 10*3/µL
Lymfocyten (absoluut)	1.1-3.4	X 10*3/µL
Monocyten (absoluut)	<0.8	X 10*3/µL

Software:

De data werd verwerkt met behulp van Microsoft Office Excel.
Voor de flowcharts werd gebruik gemaakt van http://www.gliffy.com.

RESULTATEN

Deel 1 kosten

Voor veel (huis)artsen is het onduidelijk wat een bloedname nu precies kost. Klinisch bioloog De Schouwer Eric, aangesloten bij het Medisch Centrum van Huisartsen (MCH) te Leuven bracht hier verder duidelijkheid in.

€	B	HEMATOLOGIE
0,33	40	Bezinking
0,33	40	RBC + Hematocriet
0,33	40	Hemoglobine
0,33	40	WBC
0,65	80	WBC Formule
0,33	40	Trombocyten

De kosten worden onderverdeeld in twee delen: een vast bedrag en een variabel deel. Het vaste, forfaitaire gedeelte hangt af van de grootte van de aanvraag en varieert tussen minimum 20,31 euro tot een maximum van 39,40 euro. Deze forfaitaire beloning is onder andere bedoeld voor het ophalen van de bloedstalen en alle randvoorwaarden. Afhankelijk van de totale grootte wordt de forfaitaire kost hoger.

Daarnaast zijn er variabele kosten. Per aanvraag is er een al dan niet grotere kost. Deze wordt aangegeven in B-waarde, een afkorting van de vroegere Belgische Frank. Deze B-waarde staat voor een kost, terug te vinden in de afbeelding hierlangs. Voor de totale Complet Formule bedraagt dit 2,30 euro.

In deel 1 “Rationeel aanvragen laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 1: complet formule” werd hier verder op ingegaan.

Deel 2 richtlijnen

In eerdere manamathesissen (janssens M, Naus J.[4]) werden de aanbevelingen voor het aanvragen van labo-resultaten bij asymptomatische patiënten reeds uitvoerig geanalyseerd en besproken.

Hieronder een overzicht van de kernboodschap wat dient aangevraagd te worden bij een asymptomatische patiënt (geclasseerd per aanbeveling):

richtlijn	**aanbevelingen**
RIZIV brochure/ domus medica	Lipidenbilan (totaal cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden) 1x om de 5 jaar bij 50-plussers. Nuchtere glycemie 1x per jaar bij 65-plussers. Schildklier, vitB12, nierfunctie, lever, prostaat worden niet aanbevolen
KCE	De aanbevolen testen voor general check-up zijn hemoglobine, glucose nuchter, ALT, sedimentatie, creatitine en TSH.
Lesa	Deze richtlijn adviseert bij het algemeen bloedonderzoek een beperkt aantal bepalingen aan te vragen: Hb, sedimentatie, glucose nuchter en TSH. Daarnaast zijn er twee op indicatie te verrichten bepalingen: creatinine en ALT.
Nhg	Bij bloedonderzoek zonder medische noodzaak raadt de Nhg-richtlijn aan om de aanleiding en achtergrond van het verzoek na te gaan. Vaak is ongerustheid de grootste aanleiding. Als huisarts moet je proberen de patiënt te overtuigen dat een bloedafname niet geïndiceerd is.

Janssens concludeerde dat volgens de aanbevelingen (gebaseerd op de RIZIV-richtlijn) iedere persoon vanaf 50 jaar om de 5 jaar een cardiovasculaire screening zou moeten ondergaan en vanaf 65 jaar aan een jaarlijkse diabetesscreening zou moeten worden onderworpen.

Het RIZIV heeft enkele observaties gedaan i.v.m. het aanvraaggedrag bij huisartsen: Uit de studie van het RIZIV blijkt dat slechts 2/3 van de personen ouder dan 65 jaar om de 2 jaar een test ondergaat en dat 41% van de personen jonger dan 50 jaar minstens om de 2 jaar (tussen 2006 en 2008) een test klinische biologie ondergaat.[1]
Bij screening gaat het om een persoon zonder klachten, symptomen of risicofactoren. RIZIV heeft zich toegespitst op de “opportunistische” screening van cardiovasculair risico en diabetes mellitus type 2. Bij een “opportunistische” screening verloopt de screening niet op basis van een uitnodiging tot onderzoek in het kader van een georganiseerd bevolkingsonderzoek, maar tijdens een toevallig patiëntencontact als “case-finding” op basis van een wetenschappelijk onderbouwde aanbeveling.
Het aanvraagbilan voor de inschatting van het cardiovasculair risico bestaat uit totaal cholesterol, HDL, LDL en triglyceriden. De screening voor diabetes mellitus type 2 wordt getest door nuchtere glycemie. HbA1c is een alternatief dat momenteel niet wordt aanbevolen, noch terugbetaald. Screening van schildklierlijden, tekort aan vitamine B12, nefropathie, leverziekten en prostaatkanker is niet aangewezen bij de 'gewone asymptomatische patiënt', zijnde een

patiënt zonder klachten, risicofactoren of chronische ziekte. Eigen aan de huisartsgeneeskunde is de lage prevalentie van ernstige aandoeningen in vergelijking met het ziekenhuis. In een populatie met lage prevalenties is de positief voorspellende waarde van een test laag en de negatief voorspellende waarde hoog. Het is met andere woorden in de huisartspraktijk gemakkelijker om met diagnostische tests een aandoening uit te sluiten dan aan te tonen.

Het werkstuk "de aysmptomatische 50-plusser" 2010 – 2011, o.l.v. Prof. Aertgeerts B [13] raadt ter conclusie aan om een bloedname ter screening van de 50 plussers om de 3 a 5 jaar uit te voeren. Vanaf deze leeftijd zou het zinvol zijn om hemoglobine, mcv en triglyceriden/hdl-c aan te vragen om respectievelijk naar anemie te screenen en het cardiovasculair risico te evalueren. Vanaf 65 jaar adviseert de onderzoeksgroep ook om leukocyten met formule aan te vragen, met als doel de opsporing van acute myeloide leukemie!

Uit de samenvatting van de richtlijnen uit België en Nederland kunnen we besluiten dat het aanvragen van de witte bloedlijn en trombocyten niet aangeraden is. Hemoglobine wordt door het RIZIV niet aangeraden aan te vragen. KCE en LESA raden dit echter wel aan.

Deel 3 literatuur: diagnostisch landschap

Indien deze witte bloedlijn dan toch wordt aangevraagd zien we dat er zowel benigne als maligne oorzaken aan de basis van de veranderingen kunnen staan.
Leukocytose kan gepaard gaan met infecties en ontstekingen, medicatie (bijvoorbeeld corticosteroïden), fysieke of emotionele belasting, maligne, hematologische ziekte. Als het klinische beeld het optreden en de omvang van leukocytose verklaart, zijn er geen specifieke onderzoeken nodig. Als er geen aanwijsbare oorzaak voor leukocytose is, wordt differentiële telling van de leucocyten uitgevoerd.
Beenmergonderzoek is nodig als de etiologie van leukocytose onbekend blijft, vooral als de differentiële witte bloedcelformule of het klinisch beeld een vermoeden van een hematologische maligniteit opwekken. De term leukemische reactie wordt gebruikt wanneer leucocytose en de linksverschuiving uitgesproken zijn. Gen-testen worden gebruikt om leukemische reactie van chronische myeloïde leukemie te differentiëren. Als de symptomen en bevindingen onopvallend zijn, kan opvolging om de 1-2 weken met een nieuwe leukocytentelling de voorkeur meedragen. Leukocytose, geassocieerd met infecties, is van voorbijgaande aard met de juiste therapie. De behandeling is gericht tegen de oorzaak van leukocytose [14, 15, 16]

Leukocytopenie wordt bijna altijd veroorzaakt door een verminderd aantal neutrofielen. Lymfocytopenie is slechts zelden geassocieerd met een specifieke ziekte. Het kan worden gezien bij acute of chronische infecties, veroorzaakt door een verscheidenheid van microben, en zowel bij aangeboren als verworven immuundeficiënties.
De urgentie van het onderzoek is voornamelijk afhankelijk van de mate van neutropenie, symptomen van de patiënt en of er redenen zijn om een kwaadaardige bloedziekte te vermoeden. Als de patiënt zich presenteert met ernstige neutropenie met een acuut begin, moeten onderzoeken direct beginnen. De etiologie kan een door geneesmiddelen veroorzaakte agranulocytose of een bloedziekte inhouden.
Acute leukemie kan worden vermoed door blastcellen, gezien in de witte bloedcelformule; het totale aantal witte bloedcellen kan laag, normaal of hoog zijn. Het is meestal veilig om alleen te controleren als de neutropenie mild of matig is, de witte bloedcelformule normaal is en de patiënt geen anemie en / of trombocytopenie heeft. In de meeste van deze gevallen wordt de neutropenie veroorzaakt door een geneesmiddel van de patiënt of een virale infectie.
Neutropenie kan ook geassocieerd zijn met een onderliggende ziekte, zoals systemische lupus erythematosus, of splenomegalie. Het is belangrijk vast te stellen of neutropenie een nieuw verworven bevinding is of dat deze aanwezig is geweest voor een lange tijd. Het is belangrijk om oude labo-uitslagen te controleren en een zorgvuldige anamnese af te nemen [14, 15, 16.]

Een hematologische ziekte moet worden vermoed als het bloedbeeld naast neutropenie, afwijkingen toont in de andere cellijnen of in de witte bloedcelformule bevinding, suggestief voor kwaadaardige ziekte. Als kwaadaardige bloedziekte wordt vermoed moet een beenmergstaal worden genomen.

In de algemene bloedanalyse bij een asymptomatische patiënt vormt de vroegtijdige opsporing v chronische myeloide leukemie de enige reden om leukocyten met fomule aan te vragen. Daarom raadt men in het werkstuk o.l.v. Prof. Aertgeerts [13] aan om vanaf 65-jarige leeftijd neutrofielen aan te vragen. Om de drempel zo laag mogelijk e houden, valt de frequentie samen met de andere testen, namelijk om de 3 jaar.

Ik kan concluderen dat er weinig informatie over het aanvragen van de witte bloedlijn in bronnen , die door huisartsen geschreven zijn, terug te vinden is. Er is nood aan een aanbeveling uitgegeven door Domus Medica of NHG, waarbij dit werkstuk eventueel een aanzet kan zijn. Er is nood aan oplijsten van medicatie dat een invloed kan hebben op de witte bloedlijn, aan duidelijk gedefinieerde grenswaardes dat interpretatie bij afwijkende waardes kan vergemakkelijken en aan instructies over een goede follow-up bij mild tot matige afwijkende waarden.

De cursus van Prof. Bogaerts bevestigde mijn bevindingen. Hier werd nog verder ingegaan op de behandelingen van de pathologieën maar lijkt mij weinig van toepassing voor deze thesis die bedoeld is voor huisartsenpubliek. Ik heb deze nota's achteraf dan ook geschrapt uit de bijlagen.

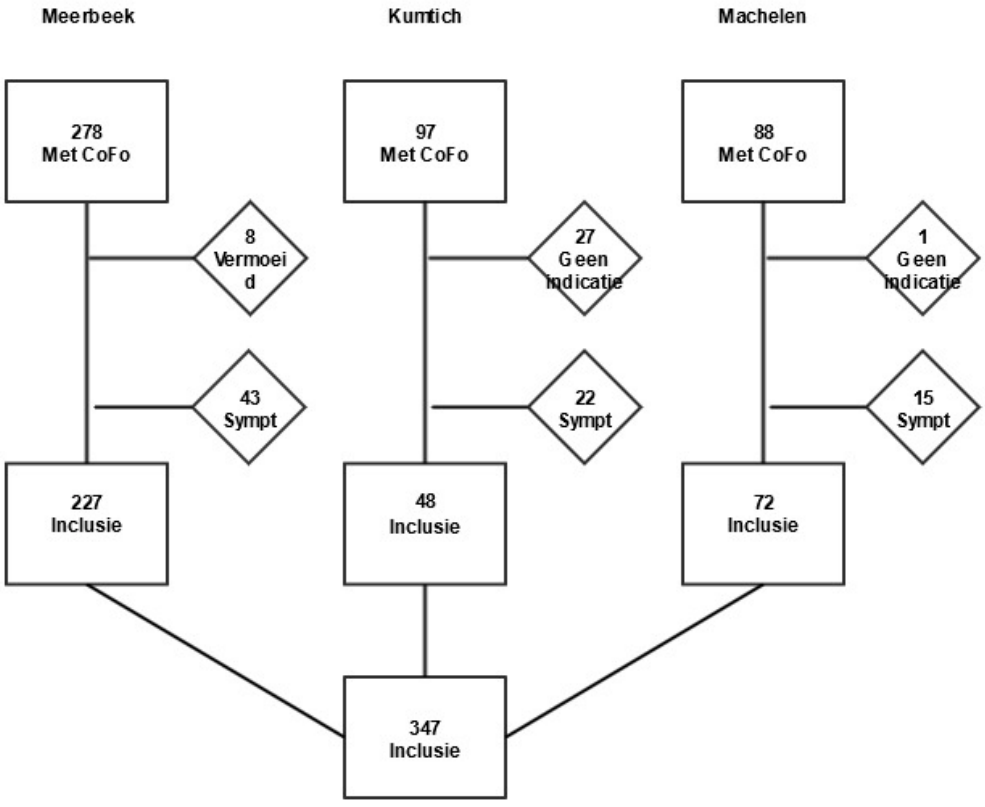
In Bijlage 1A wordt verder ingegaan op de betekenis van elk item van de differentiatie bij leukocytose. Verder wordt het diagnostisch landschap bij leukopenie verder overzichtelijk weergegeven.
In bijlage 1B is een overzicht van de referentiewaarden van de witte bloedcelparameters terug te vinden.
In bijlage 3 is er meer uitleg terug te vinden over de verschillende ziektebeelden die met een leukocytose of leukopenie kunnen worden gediagnosticeerd.
In Bijlage 4 is er een lijst differentieel diagnoses bij leukocytose en leukopenie terug te vinden. Deze kan gebruikt worden bij verder uitsluiten van andere mogelijke oorzaken.

Deel 4 praktijkonderzoek

We definieerden de geregistreerde tijden als arts-maanden. Dit staat voor het aantal geregistreerde artsen vermenigvuldigd met het aantal maanden dat de registratie heeft geduurd.

In de verschillende onderzochte praktijken werden 2500 tot 3433 contacten per jaar per arts op geregistreerd. Voor elke praktijk werden het aantal complet formules opgevraagd. Het aantal aangevraagde Complet Formules per arts per maand was het laagst in Machelen: 11, terwijl dit het hoogste lag in Kumtich: iets meer dan 32. Hieruit blijkt in de laatste kolom dat zowel in Meerbeek als in Kumtich het aantal patiënten dat een bloedname met complet formule kreeg iets boven de 11 per 100 lag. In Machelen was dit aantal lager met 5 %.

In totaal werden er 626 laboaanvragen geanalyseerd. Hiervan werden 463 aanvragen met een complet formule weerhouden. Uit deze groep werden 28 bloednames geweerd wegens het niet terug kunnen vinden waarom deze werd aangevraagd. Hierdoor bleven er 435 aanvragen over met een indicatie die in de dossiers zijn nagegaan. Hieruit werden 80 aanvragen geweerd omdat deze aangevraagd zijn volgens de richtlijnen, deze werden niet als “asymptomatische patiënt” geklasseerd. 8 Werden als “Moe” geklasseerd en wegens twijfelachtige indicatie geweerd. De verdere analyse gebeurde op de 347 geïncludeerde bloednames. Gemiddeld werd bijna 75% van de gevonden complet formules geïncludeerd in onze studie. Uit de tabel blijkt hier een duidelijke discrepantie in inclusie tussen de praktijken in Machelen en Meerbeek (iets boven de 80%) enerzijds en Kumtich (49.48%) anderzijds. Daarnaast is er ook een overwicht voor de praktijk in Meerbeek met een duidelijk groter aandeel.



Na het verwerken van de resultaten kunnen we besluiten dat van de witte bloedcellen er 4, 03% bij een asymptomatische patiënt te hoog is en 3, 75% te laag. Ook nooit meer dan dan 4% van de items

van de differentiatie waren te hoog of te laag. Dit lijkt mij dan ook volledig overeen te komen met de principes van een Gauss-curve.

De verdere resultatenbespreking is terug te vinden bij rubriek “resultaten; data” in deel 1 van deze tweeledige thesis.

DISCUSSIE

Deel 1 kosten

Er werd in Deel 1 van deze tweeledige thesis geconcludeerd dat in de totale set er 347 bloednames geregistreerd zijn waarbij een complet formule volgens de richtlijn van Domus Medica niet nodig geweest zou zijn. De kosten per onnodige complet formule bedroegen 2,30 euro. Er werd in de onderzoeksperiode voor 1.000,50 euro aan complet formule aangevraagd. Hiervan bleek 798,10 euro onnodig te zijn volgens de richtlijn en had dus bespaard kunnen worden.
Met een gemiddeld aantal onnodige aanvragen van 15,1 per maand per arts zou dit een maandelijkse besparing op kunnen leveren van 34,70 euro. Jaarlijks geeft dit een besparing van 416,40 euro. Wanneer we uitgaan van 15.500 huisartsen in België kan dit jaarlijks een besparing van bijna 6.5 miljoen euro opleveren.

Deel 2 richtlijnen

Na het lezen van bestaande richtlijnen en een praktijkonderzoek opgesteld te hebben merken we dat –ondanks het door het riziv niet wordt aangeraden- de huisarts toch veel de complet formule aanvraagt bij een patiënt zonder klachten. Uit de samenvatting van de richtlijnen uit België en Nederland kunnen we besluiten dat het aanvragen van de witte bloedlijn en trombocyten niet aangeraden is bij een patiënt zonder klachten.

De RIZIV- richtlijnen zijn gebaseerd op Domus Medica. Wanneer de arts zijn eigen aanvragen doet, beroept hij zich op zijn kennis (parate kennis van de arts?).

In de algemene bloedanalyse bij een asymptomatische patiënt vormt de vroegtijdige opsporing v acute myeloide leukemie de enige reden om leukocyten met fomule aan te vragen. Daarom raadt men in het werkstuk o.l.v. Prof. Aertgeerts [13] aan om vanaf 65-jarige leeftijd neutrofielen aan te vragen. Om de drempel zo laag mogelijk te houden, valt de frequentie samen met de andere testen, namelijk om de 3 jaar. Ter conclusie werd aangeraden om een bloedname ter screening vande 50 plussers om de 3 a 5 jaar uit te voeren. Vanaf deze leeftijd zou het zinvol zijn om hemoglobine, mcv en triglyceriden /hdl-c aan te vragen om respectievelijk naar anemie te screenen en het cardiovasculair risico te evalueren. Vanaf 65 jaar adviseert de onderzoeksgroep ook om leukocyten met formule aan te vragen, met als doel de opsporing van chronische myeloide leukemie

Het RIZIV heeft enkele observaties gedaan i.v.m. het aanvraaggedrag bij huisartsen: Uit de studie van het RIZIV blijkt dat slechts 2/3 van de personen ouder dan 65 jaar om de 2 jaar een test ondergaat en dat 41% van de personen jonger dan 50 jaar minstens om de 2 jaar (tussen 2006 en 2008) een test klinische biologie ondergaat.[1]
In de praktijk (studie van Janssens [4]) werd gezien dat de leukocyten in de top tien staan van meest aangevraagde laboratoriumtesten en één bron [4] zou zelfs vaststellen dat het de meest aangevraagde laboratoriumtest is bij bloednames in het kader van een algemene check-up.
Met leukocyten in het perifeer bloed kan inflammatie, neutropenie, aplastische anemie, myelofibrose, acute lymfoide leukemie, acute myeloide leukemie, chronische lymfoide leukemie en chronische myeloide leukemie opgespoord worden.
Wat betreft cardiovasculair risico zou de ratio neutrofielen/lymfocyten een betere voorspeller zijn dan leukocytose, met een lineair verband tussen de ratio en het cardiovasculair risico. [4]

Deel 3 literatuur

Indien deze witte bloedlijn dan toch wordt aangevraagd zien we dat er zowel benigne als maligne oorzaken aan de basis van de veranderingen kunnen staan. Een eenduidig overzicht en beleidsalgoritme voor afwijkingen in de witte bloedlijn van de complet formule is niet te vinden in de verschillende bronnen die eerder vermeld zijn. Het komt erop neer om B-symptomen na te gaan, afwijkingen in de drie cellijnen vast te stellen en afwijkingen in de differentiatie op te merken.
Leukocytose kan gepaard gaan met infecties en ontstekingen, medicatie (bijvoorbeeld corticosteroïden), fysieke of emotionele belasting, maligne, hematologische ziekte. Als het klinische beeld het optreden en de omvang van leukocytose verklaart, zijn er geen specifieke onderzoeken nodig. Als er geen aanwijsbare oorzaak voor leukocytose is, wordt differentiële telling van de leucocyten uitgevoerd.
Beenmergonderzoek is nodig als de etiologie van leukocytose onbekend blijft, vooral als de differentiële witte bloedcelformule of het klinisch beeld een vermoeden van een hematologische maligniteit opwekken. De term leukemische reactie wordt gebruikt wanneer leucocytose en de linksverschuiving uitgesproken zijn. Gen-testen worden gebruikt om leukemische reactie van chronische myeloïde leukemie te differentiëren. Als de symptomen en bevindingen onopvallend zijn, kan opvolging om de 1-2 weken met een nieuwe leukocytentelling de voorkeur meedragen. Leukocytose, geassocieerd met infecties, is van voorbijgaande aard met de juiste therapie. De behandeling is gericht tegen de oorzaak van leukocytose 15
Leukocytopenie wordt bijna altijd veroorzaakt door een verminderd aantal neutrofielen. Lymfocytopenie is slechts zelden geassocieerd met een specifieke ziekte. Het kan worden gezien bij acute of chronische infecties, veroorzaakt door een verscheidenheid van microben, en zowel bij aangeboren als verworven immuundeficiënties.
De urgentie van het onderzoek is voornamelijk afhankelijk van de mate van neutropenie, symptomen van de patiënt en of er redenen zijn om een kwaadaardige bloedziekte te vermoeden. Als de patiënt zich presenteert met ernstige neutropenie met een acuut begin, moeten onderzoeken direct beginnen. De etiologie kan een door geneesmiddelen veroorzaakte agranulocytose of een bloedziekte inhouden. Acute leukemie kan worden vermoed door blastcellen, gezien in de witte bloedcelformule; het totale aantal witte bloedcellen laag, normaal of hoog kan zijn. Het is meestal veilig om alleen te controleren als de neutropenie mild of matig is, de witte bloedcelformule normaal is en de patiënt geen anemie en / of trombocytopenie heeft. In de meeste van deze gevallen wordt de neutropenie veroorzaakt door een geneesmiddel van de patiënt of een virale infectie. Neutropenie kan ook geassocieerd zijn met een onderliggende ziekte, zoals systemische lupus erythematosus, of splenomegalie. Het is belangrijk vast te stellen of neutropenie een nieuw verworven bevinding is of dat deze aanwezig is geweest voor een lange tijd.

Ik kan concluderen dat er weinig informatie in bronnen –opgesteld door en voor huisartsen- te vinden is omtrent interpretatie van een witte bloedlijn bij de complet formule. Er is nood aan een aanbeveling uitgegeven door Domus Medica of NHG, waarbij dit werkstuk eventueel een aanzet kan zijn. Er is dus nood aan oplijsting van medicatie (gebruikt in de huisartsensituatie) dat een invloed kan hebben op de witte bloedlijn, duidelijk gedefinieerde grenswaardes dat interpretatie kan vergemakkelijken en instructies over een goede follow-up bij mild tot matige afwijkende waarden.

Deel 4 praktijkonderzoek

Er werd in drie huisartsenpraktijken het aanvraaggedrag van de complet formule in kaart gebracht. Zoals verwacht wordt de complet formule veel aangevraagd in onze praktijken. Dat hier uiteindelijk gemiddeld ruim tachtig procent volgens de richtlijn van Domus Medica niet nodig bleek te zijn heeft ons toch ook verbaasd. (cfr Rationeel aanvragen laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 1: complet formule).

Voor de witte bloedcellen kunnen we besluiten dat er 4, 03% bij een asymptomatische patiënt te hoog is en 3,75% te laag. Ook nooit meer dan 4% van de items van de differentiatie waren te hoog of te laag. Dit lijkt mij dan ook volledig overeen te komen met de principes van een Gauss-curve.

Volgens de richtlijnen is het veilig om deze blokken te laten vallen (hemoglobine wordt wel in sommige bronnen aangeraden om aan te vragen bij een asymptomatische patiënt, leukocyten en trombocyten niet) (volgens RIZIV is geen enkel item van de complet formule gewettigd om aan te vragen). Er zijn tal van ziektebeelden die zouden kunnen worden gedetecteerd met het aanvragen van deze testen. De voorkans is echter zo laag dat we bij de klachtenvrije patiënten waarschijnlijk vele duizenden tot miljoenen bloednames zouden moeten verrichten. De zoektocht naar cijfers: de prevalenties onder asymptomatische is helaas op niets uitgedraaid. Prevalentie cijfers zijn moeilijk te vinden, doch deze zijn nog vindbaar voor bijvoorbeeld anemie. Wanneer we vervolgens echter op zoek gingen naar deze cijfers bij asymptomatische patiënten stuitten we op een grote leegte. Hoewel we het niet met cijfers hard kunnen maken wijzen de richtlijnen erop dat het veilig en (kosten) efficiënt is om de bloednames met complet formule in de asymptomatische patiënt te staken.

We concluderen dat er veel en overbodig aangevraagd wordt, er is dan ook ruimte om te besparen. In de subset in Meerbeek werd alle kosten door het labo medegedeeld en bleek een besparing van 522.10 euro mogelijk geweest te zijn in de interventie periode van 6 maanden. Op de totale hoeveelheid bloednames met complet formule zou dit een kostenvermindering kunnen zijn van 4.73% en 2.96% op de totale kost van laboaanvragen.

Sterke punten

Door dit praktijkproject is er een grotere bewustwording over het rationeel aanvragen van labotesten bij de artsen in de opleidingspraktijk. De artsen zijn zich nu meer bewust van de kostprijs. In het onderzoek werd gebruik gemaakt van verschillende praktijken en 2 verschillende labo's . Een uitgebreidere steekproef zou natuurlijk nog betere resultaten geven maar was praktisch niet haalbaar.
We hebben gezien dat er rond de rode bloedlijn al heel wat richtlijnen in de aanbevelingen voor huisartsen in België en Nederland bestaan, de witte bloedlijn echter is een minder besproken item wat leidt tot onzekerheid bij interpretatie en dus ook bij aanvraaggedrag.
Het is goed dat we het praktijkonderzoek in drie verschillende praktijken hebben gevoerd, wat diversiteit in locatie, aanvraaggedrag, leeftijd en geslacht bij huisartsen oplevert.

Tekortkomingen

Een van de tekortkomingen van dit project is de uitvoering over een korte periode (registraties gedurende 3 maanden). Een meting over 6 maanden was nog beter geweest, maar was praktisch niet haalbaar.
Het had nuttig kunnen zijn de frequentie van de gevraagde labotesten te vergelijken met de cijfers van de Intego-databank, maar hiervoor was een jaarlijkse contactgroep nodig en dit paste niet meer binnen het tijdsbestek van de studie. De periode na interventie was hiervoor te kort. Tijdens studie van de steekproef hebben we de frequentie v aantal bloednames in een periode niet opgevolgd. We hebben een eenmalige steekproef bekeken naar aanvraaggedrag. Een eventuele valkuil is ook het verschil van referentiewaardes tussen verschillende laboratoria, zodat een waarde bij de één een afwijkende waarde zou kunnen zijn, bij de andere een normale. Dit alles kan tot een vertekend beeld leiden.

In vergelijking met de thesis van M. Janssens hebben we opgemerkt dat er toch een nut bestaat voor het aanvragen bij een asymptomatische 65-plusser. Bij deze kan immers CML gediagnosticeerd worden (hogere incidentie bij deze leeftijdsgroep) en dat een behandeling vereist (ook al wordt dit opgemerkt in een asymptomatische setting). De rest van de maligne beenmergaandoeningen wordt niet behandeld indien de patiënt geen symptomen vertoont.

We stellen onszelf nog vragen over het opvolgschema bij een afwijkende waarde. Tijdens ons werkstuk is het niet gelukt om een interventie te organiseren om verandering in aanvraaggedrag te kunnen objectiveren. Er dient in de toekomst nog een interventie in praktijken uitgevoerd te worden om gedragveranderingen te induceren. Om in kaart te brengen waar de twijfelpunten zijn voor de arts, wat hen altijd doet hervallen in het oude gedrag en hoe we hen kunnen overtuigen om het anders te doen.

Afkortingen

ALAT alanine-aminotransferase
Anti-nDNA antistoffen tegen dubbelstrengig DNA
CEBAM Belgisch Centum voor Evidence- Based Medicine
CCP cyclic citrullinated peptide
CF complet formule
CK creatinine kinase
CMV cytomegalovirus
CRP C-reactive protein
EBM evidence-based medicine
EMD elektronisch medisch dossier
GGT gammaglutamyltransferase
GOT glutamaat oxalaat transaminase
GPT glutamaat pyruvaat transaminase
Hb hemoglobine
INR International Normalized Ratio
KCE Federaal kenniscentrum
LDH lactaat dehydrogenase
MESH Medical Subject Headings
MCV Mean Corpuscular Volume
NHG Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE National Institute for Health and Clinical Excellence
OP opleidingspraktijk
RBC rode bloedcellen
RCT randomized controlled trial
RIZIV Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
TSH thyroïd stimulerend hormoon
WBC witte bloedcellen

Bijlage

Bijlage1A

LEUCOCYTOSE

Leukocytose verwijst naar een verhoging van het totale aantal witte bloedcellen in het bloed. Dit kan worden veroorzaakt door een toename in de absolute of relatieve hoeveelheid van een of meer types leukocyten: Neutrofilie, Lymfocytose, Monocytose, Eosinofilie, Basofilie. Leukocytose kan gepaard gaan met infecties en ontstekingen, medicatie (bijvoorbeeld corticosteroïden), fysieke of emotionele belasting, maligne, hematologische ziekte.

Als het klinische beeld het optreden en de omvang van leukocytose verklaart, zijn er geen specifieke onderzoeken nodig. Als er geen aanwijsbare oorzaak voor leukocytose is, wordt differentiële telling van de leucocyten uitgevoerd.

Differentiatie LEUKOCYTOSE	Interpretatie
Neutrofilie:.	-meest voorkomende vorm van leukocytose -Een acute of chronische bacteriële infectie is in de praktijk de meest voorkomende oorzaak van neutrofilie. -De mate van leukocytose is afhankelijk van de ernst en het type infectie. -Het aantal leukocyten is meestal 15 tot 30 × 10^9 / l, maar soms zelfs 50 tot 80 × 10^9 / l. -Immature granulocyten (banden; de zogenaamde linksverschuiving) en grof gegranuleerde neutrofielen zijn kenmerkend in de acute fase. -Andere oorzaken van neutrofilie zijn onder meer: Bloeding, trauma, chirurgische ingreep, myocardinfarct, geneesmiddelen (bijv. corticosteroïden), vergiftigingen, metabole en endocrinologische ziekten (nierinsufficiëntie, diabetisch coma, jichtaanval), bloedziekten: myeloïde leukemie, myeloproliferatieve ziekten. Zware fysieke inspanning, bloedtransfusie
Eosinofilie	-Vrij vaak voorkomend; -De uitwerking van eosinofilie vereist een veelzijdige aanpak. -Wanneer de eosinofielentelling 0,4-0,5 × 10^9 / l is, en de patiënt geen symptomen heeft, wordt de klinische situatie en de eosinofielentellig (ochtend) gecontroleerd om de 1-2-maanden. -Wanneer eosinofilie meer uitgesproken is, is een diepgaand onderzoek nodig (tenzij de waarschijnlijke oorzaak bekend is en de onderliggende ziekte al is behandeld). De patiënt zijn toestand bepaalt de noodzaak voor verder onderzoek. -De onderzoeken van de obscure eosinophilieën bij symptomatische patiënten zijn voor een specialist.Als de patiënt een constante, significante, symptomatische eosinofilie (B-Eos> 1,5 x 10^9 / l langer dan 6 maanden met tekenen van eindorgaan schade door eosinofielen) heeft en alle reactieve en secundaire oorzaken zijn uitgesloten, kan hij / zij mogelijks chronische eosinofiele leukemie hebben (bij sommige van deze patiëntenwordt FIP1L1/PDGFRA-fusiegen in de cellen uit bloed of beenmerg gevonden, bij sommige andere klonale genetische afwijkingen) of idiopathische hypereosinofielsyndroom
Lymfocytose	-is vrij algemeen. - wordt meestal geassocieerd met virale infecties (zoals aangegeven bij mononucleosis) en soms met bacteriële infecties (bijv. kinkhoest). -Uitgesproken lymfocytose wordt gezien bij chronische lymfatische leukemie.
Monocytose	:- is eerder ongewoon. - kan voorkomen in combinatie met chronische infecties (bv. tuberculose), chronische inflammatoireziekten (zoals reumatoïde artritis) en kwaadaardige, hematologische ziekten.
Basofilie:	-is eerder zeldzaam. -wordt vooral aangetroffen in associatie met chronische myeloïde leukemie (CML).

LEUKOPENIE

Leukocytopenie wordt bijna altijd veroorzaakt door een verminderd aantal neutrofielen. Lymfocytopenie is slechts zelden geassocieerd met een specifieke ziekte. Het kan worden gezien bij acute of chronische infecties, veroorzaakt door een verscheidenheid van microben, en zowel bij aangeboren als verworven immuundeficiënties.

Referentiewaarden

- Leukocytopenie: witte bloedcellen <3,4 × 10^9 / l
- Lymfocytopenie: bloedlymfocyten <1,2 × 10^9 / l
- Neutropenie: bloed neutrofielen <1,5-2.0 × 10^9 / l
- Mate van neutropenie:
    - mild: neutrofielen 1.0-1,5 × 10^9 / l
    - matig: neutrofielen 0,5-1.0 × 10^9 / l
    - ernstig: neutrofielen <0,5 × 10^9 / l

Agranulocytose:	- een syndroom gekenmerkt door een onverwachte, geneesmiddelen geïnduceerde ernstige neutropenie en bijbehorende infectie. -De term wordt meestal niet gebruikt als synoniem voor ernstige neutropenie.
Leukocytopenie en gevoeligheid voor infecties:	Een verminderd aantal B-lymfocyten predisponeert de patiënt voor bacteriële infecties, in tegenstelling tot een verminderd aantal T-lymfocyten -een verminderd aantal T-lymfocyten predisponeert aan infecties, veroorzaakt door ~virussen, ~bepaalde bacteriën (mycobacteriën, salmonella, listeria), ~schimmels (candida, aspergillus) ~en parasieten (toxoplasmose). Bij HIV-infectie wordt de T helper-cellentelling (CD4) gecontroleerd en gebruikt als een indicator van de gevoeligheid van de patiënt voor infecties.

Hoe omgaan met granulocytopenie?

Neutropenie predisponeert de patiënt voor bacteriële infecties. De gevoeligheid voor infecties is afhankelijk van, bijvoorbeeld

- de mate van neutropenie
    - neutrofielen 1.0-+1.5 × 10^9 / l: lichtverhoogd risico op infectie
    - neutrofielen <0,5 × 10^9 / l: groot risico op infectie
- of de patiënt nog aandoeningen heeft die het risico op infectie verhogen:
    - immunosuppressieve ziekte en / of medicatie
    - slecht functionerend beenmerg
    - huid- en / of slijmvlies ulceraties.

Welke vormen bestaan er van leukocytopenie?

Een hematologische ziekte moet worden vermoed als het bloedbeeld naast neutropenie, afwijkingen toont in de andere cellijnen of in de witte bloedcelformule bevinding , suggestief voor kwaadaardige ziekte. Als kwaadaardige bloedziekte wordt vermoed, moet een beenmergstaal worden genomen.

Geneesmiddelen geïnduceerde neutropenie:	-Bij volwassenen zijn geneesmiddelen de meest voorkomende oorzaak van acute neutropenie, die meestal mild is en geen symptomen veroorzaakt. –WELKE MEDICATIE?

	~Geneesmiddelen tegen kanker en sommige immunosuppressieve geneesmiddelen zullen consequent leiden tot neutropenie bij alle gebruikers. KOMT DIT BIJ IEDEREEN VOOR? Sommige geneesmiddelen veroorzaken slechts af en toe neutropenie bij een klein deel van de gebruikers (idiosyncratische neutropenie). WAT DOE JE DAN? Agranulocytose is een levensbedreigende geneesmiddelen geïnduceerde complicatie en het relatieve risico is hoog tijdens het gebruik van clozapine, thyreostatica en sulfasalazine (kan ook in verband worden gebracht met andere geneesmiddelen). Een geneesmiddel waarvan vermoed wordt dat het de oorzaak van neutropenie is, moet onmiddellijk worden gestaakt. Een patiënt mag nooit een medicijn krijgen dat bij hem / haar agranulocytose of ernstige idiosyncratische neutropenie heeft veroorzaakt in het verleden.
Neutropenie, geassocieerd met infecties:	Naast geneesmiddelen zijn infecties een van de meest voorkomende oorzaken van acute neutropenie. -Veel <u>virussen</u> kunnen de productie van neutrofielen verminderen. In sommige gevallen houdt neutropenie aan gedurende enkele weken nadat de patiënt hersteld is van de virale infectie zelf. -<u>Bacteriële</u> infecties veroorzaken meestal eerder neutrofilie dan de cel productie in het beenmerg te verminderen (mycobacteriële infecties vormen een uitzondering, omdat de infectie het beenmerg zelf kan treffen). BIJ WIE KOMT DIT VOOR? Bij ernstige infecties is de neutrofielconsumptie door de weefsels meestal niet voldoende om neutropenie te veroorzaken, omdat een gezond beenmerg de neutrofielenproductie vermeerdert. Als het beenmerg functioneren geschaad is (bv. bloedziekten, na cytotoxische behandeling, alcoholisme), zal neutropenie veel sneller optreden tijdens infecties. Sommige chronische infecties (tuberculose, tyfus, brucellose, malaria) veroorzaken splenomegalie en de daaruit voortvloeiende hypersplenie kan leiden tot neutropenie.
Immunologische neutropenie:	Immunologische neutropenie is alloimmune, neonatale neutropenie. -Bij autoimmune neutropenie, worden neutrofielen vernietigd, doordat het lichaam onterecht antistoffen ontwikkelt tegen eigen neutrofielen en mogelijk ook hun voorlopercellen. HEEFT DIT KLINISCHE WEERSLAG? Zelfs in het ergste geval zal de neutropenie slechts matig zijn en de gevoeligheid voor infecties relatief laag in verhouding tot de mate van neutropenie. Bij bepaalde auto-immuunziekten, zoals bij systemische lupus erythematosus is neutropenie vrij vaak voorkomend
Neutropenie als een kenmerk van hematologische ziekte:	-Veel hematologische ziekten zijn geassocieerd met neutropenie van verschillende graad: ~myelodysplastisch syndroom, ~acute leukemie, ~chronische lymfatische leukemie, ~myeloom, ~myelofibrose , ~aplastische anemie, ~megaloblastische anemie. .<u>Een hematologische ziekte moet worden vermoed als het bloedbeeld naast neutropenie, afwijkingen toont in de andere cellijnen of in de witte bloedcelformule bevinding , suggestief voor kwaadaardige ziekte. Als kwaadaardige bloedziekte wordt vermoed, moet een beenmergstaal worden genomen</u>.
Abnormale verdeling van neutrofielen in de bloedsomloop:	-De helft van de neutrofielen in het bloed zijn losjes gebonden aan de vaatwanden (**<u>marginatie</u>**) en ze worden snel vrijgegeven aan de circulerende neutrofielenpool bij stresssituaties. -Bij sommige gezonde mensen ligt een deel van de neutrofielpool in de wand

	aanzienlijk hoger dan normaal, waardoor nominale neutropenie ontstaat, d.w.z. **pseudoneutropenie**, waarbij het risico van infectie niet verhoogd is. -**Splenomegalie** van welke etiologie dan ook kan hypersplenie en hieraan geassocieerd anemie, trombocytopenie en / of neutropenie veroorzaken. -Bij systemische lupus erythematosus kan zelfs een milt van normale grootte overactief zijn.
Chronische, idiopathische neutropeni:	Verworven, significante neutropenie zonder duidelijke oorzaak wordt soms aangetroffen bij gezonde personen (uitsluitingsdiagnose). BETEKENIS? -De aandoening is niet geassocieerd met een verhoogd risico op infectie en betekent niet het begin van een ander ziekteproces.
Aangeboren en erfelijke neutropenie:	Cyclische neutropenie. -Symptomatische neutropenie (d.w.z. infecties) komt voor op regelmatige tijdstippen, meestal ongeveer om de drie weken, die een paar dagen per keer duren. -De diagnose wordt meestal gesteld binnen de eerste 12 levensmaanden; later in mildere gevallen. -Ernstige, congenitale neutropenie is zeldzaam (bijv. Kostmannsyndroom). -Neutropenie kan met erfelijke aandoening van B- en T-lymfocyten en met een aangeboren ontwikkelings- en metabolische ziekten geassocieerd zijn.

Onderzoeken bij neutropenie: De urgentie van het onderzoek is voornamelijk afhankelijk van de mate van neutropenie, symptomen van de patiënt en of er redenen zijn om een kwaadaardige bloedziekte te vermoeden. Als de patiënt zich presenteert met ernstige neutropenie met een acuut begin, moeten onderzoeken direct beginnen. De etiologie kan een door geneesmiddelen veroorzaakte agranulocytose of een bloedziekte inhouden. Acute leukemie kan worden vermoed door blastcellen, gezien in de witte bloedcelformule; het totale aantal witte bloedcellen kan laag, normaal of hoog zijn. Het is meestal veilig om alleen te controleren als de neutropenie mild of matig is, de witte bloedcelformule normaal is en de patiënt geen anemie en / of trombocytopenie heeft. In de meeste van deze gevallen wordt de neutropenie veroorzaakt door een geneesmiddel van de patiënt of een virale infectie. Neutropenie kan ook geassocieerd zijn met een onderliggende ziekte, zoals systemische lupus erythematosus, of splenomegalie. Het is belangrijk vast te stellen of neutropenie een nieuw verworven bevinding is of dat deze aanwezig is geweest voor een lange tijd. Het is belangrijk om oude labo-uitslagen te controleren en een zorgvuldige anamnese af te nemen. Een echte, klinisch significante neutropenie veroorzaakt recidiverende infecties en bij sommige patiënten ulceraties van de mondmucosa. Bij sommige etnische bevolkingsgroepen en individuele gezinnen kan het aantal neutrofielen van gezonde personen lager zijn dan de normale referentiewaarden. Pseudoneutropenie kan worden aangetoond met een prednisolontest (40 mg oraal, het aantal neutrofielen wordt genomen vóór en 4-5 uur na toediening medicatie), die een abnormaal sterke toename van het aantal neutrofielen geeft.

Bron: [14, 15, 16]

Bijlage 1B

Referentiewaarden (gemiddelde ± 2 SD of 95%) voor witte bloedcelparameters

Patiënten	Leukocyten (x 10^9 / l)	Differentieel (%)	Absoluut aantal (× 10^9 / l)
Volwassenen	3,4-8,2		
Neutrofielen		35-72	1,6-6,3
Lymfocyten		18-52	1,2-3,5
Monocyten		4-12	0,2-0,8
Eosinofielen		1-6	0,01-0,40
Basofielen		0-1	0,00-0,09
Kinderen			
Pasgeboren	9,0-38,0		
1-2 weken	5,0-21,0		
3-4 weken	5,0-19,5		
1 maand-1 jaar	6,0-17,5		
2-6 jaar	5,0-14,0		
7-12 jaar	4,5-13,5		
> 12 jaar	4,5-13,0		

Het aantal leukocyten kan verhoogd zijn tijdens de zwangerschap, fysieke activiteit, psychologische stress, maaltijden en roken. Het aantal leukocyten is lager in de ochtend dan in de namiddag. De referentiewaarden kunnen enigszins verschillen tussen laboratoria.

Bron: [14, 15, 16]

Bijlage 2

Bij screening gaat het om een persoon zonder klachten, symptomen of risicofactoren. RIZIV heeft zich toegespitst op Het de "opportunistische" screening van cardiovasculair risico en diabetes mellitus type 2. Bij een "opportunistische" screening verloopt de screening niet op basis van een uitnodiging tot onderzoek in het kader van een georganiseerd bevolkingsonderzoek, maar tijdens een toevallig patiëntencontact als "case-finding" op basis van een wetenschappelijk onderbouwde aanbeveling.
44% van de "gewone" patiënten heeft minstens één test klinische biologie ondergaan tussen 2006 en 2008. Het percentage ligt aanzienlijk hoger bij vrouwen (50%) dan bij mannen (39%). Volgens de aanbevelingen zou iedere persoon vanaf 50 jaar om de vijf jaar een cardiovasculaire screening moeten ondergaan en vanaf 65 jaar een jaarlijkse diabetesscreening moeten worden onderworpen.
Slechts 2/3 van de personen van 65 jaar en ouder ondergaat om de twee jaar een test . 41% van de personen jonger dan 50 jaar ondergaat minstens om de twee jaar een test klinische biologie. Er werd geconcludeerd dan vanaf 65 jaar een persoon op de drie niet onderworpen wordt aan een opportunistische screening hoewel dat aanbevolen is. 4 op de 10 personen jonger dan 50 jaar worden onderworpen aan een opportunistische sceening hoewel dat misschien niet nodig is. Het is inderdaad moeilijk voor te stellen dat deze hele bevolkingsgroep risico loopt of bijzondere symptomen heeft die een dergelijke frequentie rechtvaardigen.
Wat de screening van 10 jaars globaal cardiovasculair risico betreft wordt aanbevolen alle personen ouder dan 50 jaar om de 5 jaar te controleren (indien het onderzoek normaal is) van cholesterol, hdl (ldl, facultatief) (facultatief triglyceriden).
Wat de screening van diabetes mellitus type 2 betref wordt er aangeraden om jaarlijks alle personen ouder dan 65 jaar te controleren op een nuchtere glycemie.
De screening van diabetes wordt vaak geassocieerd met de screening van andere stoornissen (cardiovasculaire, lever-, nier- of schildklierstoornissen). Op dat vlak zijn er echter geen aanbevelingen indien tekenen of symptomen ontbreken en de diagnose nog niet is gesteld.
Er werd opgelijst wat NIET aanbevolen werd voor screening bij "een gezonde patient". Het gaat om schildklierlijden, te kort aan vitamine b12, nefropathie, leverziekten, prostaatkanker.

Bron: Riziv 2011 2011 AANBEVELING KLINISCHE BIOLOGIE: rationeel voorschrijven van testen [1]

Bijlage 3

Ter conclusie werd aangeraden om een bloedname ter screening van de 50 plussers om de 3 a 5 jaar uit te voeren. Vanaf deze leeftijd zou het zinvol zijn om hemoglobine, mcv en triglyceriden /hdl-c aan te vragen om respectievelijk naar anemie te screenen en het cardiovasculair risico te evalueren. Vanaf 65 jaar adviseert de onderzoeksgroep ook om leukocyten met formule aan te vragen, met als doel de opsporing van chronische myeloide leukemie
Wilson en junger critera voor screening: lijst met criteria waaraan een ziekte moet voldoen. vooraleer screening zinvol wordt.

Leukocyten: Het aanvragen van leucocyten wordt niet aanbevolen bij asymptomatische pt. In de praktijk werd gezien dat de leukocyten in de top tien staan van meest aangevraagde laboratoriumtesten en één bron zou zelfs vaststellen dat het de meest aangevraagde laboratoriumtest is bij bloednames in het kader van een algemene check-up. Met leukocyten in het perifeer bloed kan inflammatie, neutropenie, aplastische anemie, myelofibrose, acute lymfoide leukemie, acute myeloide leukemie, chronische lymfoide leukemie en chronische myeloide leukemie opgespoord worden. Er werd aan de hand van criteria van Wilson en Jungner argumenten gezocht om deze ziekte al dan niet op te sporen. Wat betreft cardiovasculair risico zou de ratio neutrofielen/lymfocyten een betere voorspeller zijn dan leukocytose, met een lineair verband tussen de ratio en het cardiovasculair risico.

Verschillende vormen bij afwijkende leukocyten:

Neutropenie

- Dit wordt onderverdeeld in granulopenie, eosinopenie en basofilopenie. Deze twee laatsten zijn zo zeldzaam dat ze meestal gelijkgesteld worden in de literatuur. Neutropenie wordt onderverdeeld in mild, matig of ernstig afhankelijk van het aantal neutrofielen. Een complicatie van neutropenie kan veelvuldige infecties (bacterieel en schimmel, geen parasitaire of virale infecties) zijn.
- Het infectierisico is afhankelijk van de ernst én de duur van de neutropenie. De typische tekens van infectie (tumor, calor) ontbreken vaak, **doch koorts is meestal wel aanwezig !**
- Wat de oorzaak betreft wordt vaak het onderscheid gemaakt tussen medicatiegeinduceerden en niet-medicatiegeinduceerde neutropenie. **De meest frequente oorzaak is medicatiegeinduceerde** . De incidentie en prevalentie van neutropenie is heel erg laag. Een grote cross-sectionele studie toonde aan dat de prevalentie 0.79% was in de blanke populatie (bevat zowel de medcatie – als niet-medicatie geinduceerde neutropeenieen). De diagnose van neutropenie gebeurt met een perifere bloedname, op basis van een klinisch vermoeden van frequentie ernstige of ongewone infecties. Neutropenie is asymptomatisch zolang er zich geen infecties voordoen. Zolang dit zich op deze manier presenteert noopt dit niet tot een behandeling. Bij ernstige neutropene infecties bestaat de behandeling uit het empirisch opstarten van breed-spectrumantibiotica en evnetueel granulocyte (macrofaag) colony stimulating factor.

Apastische anemie

- Dit wordt gedefinieerd als pancytopenie met een hypocellulair beenmerg. Dit alles in de afwezigheid van abnormale infiltraten en zonder stijging van **reticuline**. Slechts 15-20% van de gevallen zijn consitutioneel. Van de overige verworven gevallen wordt **70 -80% geclassificeerd als idiopathisch**. Soms gaat **infectie** of **medicatie** het beenmerfalen vooraf, maar het is niet duidelijk waarom sommige individuen vatbaarder zijn dan anderen. De incidentie van verworven aplastische anemie is 2/miljoen/jaar in Europa en Noord-Amerika. Er is een **bifasische leeftijdsverdeling** met pieken van 10-25 jaar en ouder dan 60 jaar. Er is geen significant verschil in incidentie tussen mannen en vrouwen. Patiënten presenteren zich meestal met symptomen van **anemie en bloedingen**; infectie is een zeldzamere presentatie. Aplastische anemie heeft een wisselend klinisch verloop: sommige patienten hebben milde symptomen die weinig of geen therapie vereisen, terwijl anderen zich presenteren met een levensbedreigende pancytopenie waarvoor onmiddellijke behandeling vereist is. De behandeling bestaat dan uit beenmergtransplanatie en/ of immuunsuppressie. De diagnose wordt gesteld op een **botbiopt** met een beenmergcellulariteit < 25%, gepaard met minstens twee van de volgende parameters: agranulocytose, trombocytose < 20 x 10^9/l, reticulocytose < 10 x 10^9/l.

Myelofibrose

- behoort (net zoals chronische myeloide leukemie, polycetema rubra vera en essentiële trombocytose) tot de entiteit “myelodysplasie”: een primair verworven hematologische maligniteit die wordt gekenmerkt door ineffectieve hematopoiese met kwantitatieve en kwalitatieve

afwijkingen in bloed en beenmerg. Karakteristiek is de cytopenie in het perifeer bloed met een hypercellulair beenmerg.

- Myelofibrose wordt gekenmerkt door progressieve beenmergfibrose, **splenomegalie** en **anemie**. De clinicus vermoedt myelofibrose op basis van deze kenmerken, eventueel gepaard met miltinfarcten. De piekincidentie ligt tussen 50 en 70 jaar. Een derde van de patiënten heeft een voorgeschiedenis van polycytema vera of essentiële trombocytose. De oorzaak van primaire myelofibrose is meestal **idiopathisch**. In het perifeer bloed vindt men meestal **leukocytose** maar dit is sterk variabel; een **leukopenie** wijst op een slechtere prognose. Om de diagnose te stellen is een beenmergonderzoek nodig. De gemiddelde overleving is vijf jaar, maar er is een brede variatie in het klinisch verloop. De ziekte is meestal lange tijd asymptomatisch en een afwachtende houding is dan op zijn plaats. Één bron raadt foliumzuursupplementen aan. Acute leukemie treedt op in 20%. Splenectomie is een therapeutische optie in geval van pijn, herhaalde miltinfarcten, rode bloedcelpooling en portale hypertensie, maar de peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit is niet gering. De enige definitieve behandeling is allogene stamceltransplantatie. De behandeling is meestal supportief.

Chronische myeloide leukemie (cml)

- Cml behoort tot de entiteit myelodysplasie . De ziekte kan lange tijd asymptomatisch zijn. Meestal is er echter sprake van **zweten**, verminderde eetlust, vermagering en **buikklachten** gedurende **maanden** of **jaren**; **hepatosplenomegalie** is tevens frequent. De kliniek verloopt in drie fasen: chronische of benigne fase, acceleratiefase en blastencrisis. De **blastencrisis** gelijkt sterk op acute leukemie. Op het moment van de diagnose zijn de meeste patienten in de chronische fase. De diagnose kan meestal gesteld worden met een perifere bloedname op basis van het typische leucocytenbeeld: **excessieve granulocytose** met typische **linksverschuiving** van de granulopoese. Andere types myelodsplasie dienen uiteraard uitgesloten te worden. De bevestiging van de diagnose gebeurt met de identificatie van het Philadelphia chronomsoom, of de BCR-ABL-transcripten in het perifeer bloed of beenmerg. CML heeft een incidentie 1-2/100.000/jaar. Volgens één bron is de incidentie gelijk bij mannen en vrouwen, een ander bron vermeldt dat vrouwen een hogere incidentie én betere overleving hebben. Er zijn geen grote geografische of etnische verschillen. Één case control –studie toont aan dat obesitas en gewichtstoename een risicofactor is. Radioactieve straling zou een andere risicofactor kunnen zijn. De gemiddelde leeftijd is 53 jaar volgens één bron en 65 jaar volgens een andere bron. De prognose is afhankelijk van de ziektefase, de leeftijd en de therapierespons. De ziektefase is de belangrijkste factor. De gemiddelde overleving bedraagt meer dan 10 jaar. Bij patiënten met een nieuwe diagnose CML in de chronische fase is imatinib de eerste therapiekeuze. Hiermee bekomt men in 87% van de patiënten volledige remissie; een andere bron vermeldt 60% kans op definitieve genezing in de chronische fase, 15-20% indien de behandeling gestart wordt in een latere fase. Wanneer imatinib faalt, zijn de alternatieven een dosis verhoging van imatinib, tyrosinekinase-inhibitoren, studieproducten of allogene stamceltransplanatie. In patiënten met hoogrisico-ziekte en laag transplantatierisico kan allogene stamceltranpslatie de eerstelijnsbehandeling zijn.

Chronische lymfoïde leukemie (cll)

- Is de **frequentste** vorm van leukemie in Europa en Noord Amerika (22 a 30% v alle leukemieën)
- Incidentie is wereldwijd tussen <1 en 5.5/100000 mensen
- De incidentie loopt op boven de 55 jaar
- De incidentie loopt op tot 20 a 3/100000 boven 65 jaar
- Het lijkt inderdaad zo dat CLL vooral ouderen treft, hoewel een verschuiving naar de jongere leeftijdscategorieën lijkt op te treden.
- Gemiddelde leeftijd bij diagnose zou **64 a70 jaar** zijn
- Mannen worden meer getroffen dan vrouwen, ratio 1,7/1.
- Er kunnen veel symptomen aanwezig zijn: herhaalde **infecties**, **lymfadenopathieën**, **vroegtijdige verzadiging en abdominaal discomfort** door **splenomegalie**, **bloedingen**, vermoeidheid en B-symptomen. **Lymfadenopathie** is het meest voorkomende symptoom, dit ziet men bij 87% van de patiënten die symptomatisch zijn op moment van diagnose.
- Er ook een mogelijkheid om asymptomatisch te zijn op het moment van de diagnose. Dit is in 25-50% van de patiënten. Een andere bron beweert zelfs meer dan de helft van de patienten. **Veel patiënten worden dan ook ontdekt door een perifere bloedname omwille van een andere reden. Het labo toont lymfocytose met op morfologisch onderzoek aberrante lymfocytaire cellen.** Vaak is er ook gestegen **urinezuur**, **beta-2 microglobuline** en **LDH.** Perifeer-bloed-

cytometrie is de meest kostbare test om de diagnose te bevestigen. De gemiddelde tijd tussen symptoom en diagnose is 63 dagen .

- **Uitstel van diagnose is niet geassocieerd met mindere overleving**. De meeste patiënten hebben geen behandeling nodig op het moment van diagnose, tenzij ze reeds in een vergevorderd stadium zijn. Bij de diagnose zitten de meeste patiënten echter in een vroeg stadium. In vroege stadia met laag risico en stabiele ziektegevoel is periodische opvolging voldoende.
- chemotherapie is pas aan de orde vanaf dat er symptomen zijn of wanneer er een vermoeden is van snelle progressie: gewichtsverlies van meer dan 10% binnen 6 maand, extreme moeheid, koorts > 2 weken, nachtzweten > 1 maand, progressief beenmergfalen, auto-immune anemie of trombocytopenie dat niet reageert op glucocorticoiden, progressieve of symptomatische splenomegalie, symptomatische lymfadenopathie, progressieve lymfocytose. **Een gestegen lymfocytose (zelfs tot 100* 100^9 e/l) en licht gezwollen adenopahtieen zijn op zich nooit een reden tot behandeling!!**
- Behandelingen induceren meestal remissie, **hoewel bijna alle patiënten hervallen**.
- Allogene stamceltransplantatie komt enkel in aanmerking voor patiënten met evolutieve ziekten onder 50-55 jaar. **Supportieve therapie is ook heel belangrijk. Deze bestaat uit antibiotica, vaccinaties en intraveneus gammaglobulines**.
- Het ziekteverloop van CLL is erg variabel, met overleving gaande van maanden tot tientallen jaren. De prognose varieert dus. **Het is niet enkel afhankelijk van het stadium maar ook van de aan- of afwezigheid van risicomerkers bij diagnose. De meeste patiënten leven 5 a 10 jaar**. De 5-jaarsloverleving bedraagt in de USA 83% voor mensen onder 65 en 68% voor mensen boven 65.
- Patiënten onder 75 jaar in het laagste ziektestadiumstadium hebben een slechtere prognose dan leeftijdsgenoten; eenmaal 75 jaar is er geen verschil in prognose. De gemiddelde overleving éénmaal een behandeling gestart is, bedraagt 4.5 jaar.
- Tenslotte gebeurt vroegdetectie wijdverspreid, maar schijnbaar maakt het geen verschil voor de prognose van de patient: er werd aangetoond dat vroege interventie de overleving niet verlengt.

Acute myeloide leukemie (AML)

- Bij volwassenen maakt **AML 80%** uit van alle acute leukemieën. Bij **mannen** komt de ziekte vaker voor dan bij vrouwen
- De incidentie is 2.7/100000 volgens één bron, 4/100000/jaar volgens een andere en stijgt met de leeftijd.
- AML komt inderdaad vooral voor bij ouderen
- 35% van de nieuwe diagnosen AML zijn 75 jaar of ouder, 60% van de patienten zijn ouder dan 60 jaar, de gemiddelde leeftijd van diagnose ligt **tussen 65 en 70 jaar**. In de literatuur spreekt met in het kader van AML van "ouderen " vanaf 60 jaar.
- AML bij ouderen is een biologische en klinische aparte entiteit: de ziekte is **agressiever**, reageert minder goed op therapie dan bij jongeren en is geassocieerd met karyotypen met een slechtere prognose. Bij ouderen wordt AML ook vaker voorafgegaan door een **myelodysplastisch** syndroom.
- Symptomen van pancytopenie zijn frequent in AML. Slechts 10% van de patiënten presenteert zich met WBC> 100*10^9/l. Gevolgen van dit is dat deze patiënten een grotere kans hebben op tumorlysissyndroom, aantasting van het centraal zenuwstelsel en leukostase. Tumorlysissyndroom en leukostase zijn hematologische urgenties. DIC is een frequente presentatie van acute promyelotische leukemie, een apart subtype van AML.
- Op perifere bloedname is **hyperleukocytose** aanwezig in 70% van de gevallen; 30% heeft een normaal of zelfs **gedaald** aantal lyeukocyten. De leukocytenformule heeft meestal een hoog percentage **blasten** (30-99%). Daarnaast zijn meestal **urinezuur** en **LDH** gestegen. LDH zou proportioneel zijn aan de tumormassa en/of proliferatiecapaciteit van de blasten.
- De diagnose van acute leukemie wordt bevestigd door een **beenmergaspiraat** met 20% blasten of meer. Patiënten met bepaalde cytogene abnormaliteiten moeten ook beschouwd worden als AM, onafhankelijk van het blastenpercentage.
- De klassieke behandeling van AML is chemotherapie om remissie te induceren met nadien "onderhouds-chemotherapie". 70 -80% van de totale patientenpopulatie behaalt complete remissie, dit cijfer daalt echter tot 45% bij 60-plussers en vaak is de remissieduur ook korter. Volledige genezing wordt met chemotherpaie slechts bekomen in 35-45%. Omwille van co-morbiditeiten en beperkte beenmergcelreserve wordt chemotherapie bij ouderen minder goed verdragen en de behandelingsgerelateerde mortaliteit bedraagt 25%; een andere bron beweert zelfs 30-50%. Ouderen die een standaardbehandeling krijgen hebben een gemiddelde overleving <1jaar.

- De prognose is afhankelijk van allerlei zaken: hoe hoger het aantal leukocyten, hoe groter de kans op recidief en op extramedullaire lokalisaties; hoe hoger de leeftijd, hoe slechter de prognose; hoe hoger de LDH, hoe slechter de prognose; een voorafgaande pre-leukemische fase is ongunstig; hoe minder cytostatische kuren nodig om remissie te bereiken, hoe beter de prognose; infecties bij aanvang van de chemothrapie hypothekeren de uitkomst.

Acute lymfoide leukemie (ALL)

- ALL is een klonale expansie van hematopoëtische balsen. Het is een zeldzame ziekte bij volwassenen. De cijfers over de incidentie zijn wisselend (3/100.000). De gemiddelde leeftijd van volwassen met ALL is **> 60 jaar**. Hoewel de behandeling van ALL een succesverhaal is in de pediatrie, maken bij ouderen de aanwezigheid van co-morbiditeiten en ongunstige cytogene en biologische ziektekenmerken ALL een moeilijker probleem. In de literatuur spreekt men over 'ouderen' in het kader van ALL vanaf 60-65 jaar.
- ALL komt frequenter voor bij het kaukasische ras.
- De klinische manifestaties bij presentatie bestaan uit B – symptomen, verhoogde bloedingsneiging, **dyspnee**, **duizeligheid** en infectie. **Gewricht**- en **spierpijn** kan het enige symptoom zijn. Minder dan 10% van de patiënten heeft **symptomatische zenuwstelsel** aantasting. Testikels zijn minder aangetast bij volwassenen.
- Het laboratoriumonderzoek toont **anemie**, **trombopenie** en **hyperleukocytose**: in 70% van de gevallen aanwezig, 30% heeft een normaal of zelfs gedaald aantal WBC in perifeer bloed. De leukocytenformule toont meestal een hoog percentage **blasten** (30-99%).
- De klassieke behandeling van ALL is chemotherapie om remissie te induceren met nadien 'onderhouds-chemotherapie '. Bij kinderen zorgt chemothrapie voor minimaal 70-80% genezing, terwijl bij volwassenen slechts genezing wordt bekomen bij 30-40% . Daarnaast biedt stamceltransplantatie een mogelijkheid tot volledige genezing. Hier zijn echter risico's aan verbonden.
- Duidelijk afgelijnde prognostische factoren zijn nodig om patiënten te selecteren voor behandelingen, zodat geen onder- of overbehandeling plaatsvindt. Patiënten met een goede prognose krijgen bijvoorbeeld best geen allogene stamceltransplantie of de meest intensieve chemotherapie. Enkel ongunstige porgnostische factoren zijn een hogere leeftijd, een hoger aantal leukocyten, extramedullaire lokalisaties en langere tijd tot complete remissie.
- Negentig procent van de oudere ALL-patienten bereikt tegenwoordig volledige remissie. Toch is de prognose op lange termijn slecht, vooral bij patiënten > 60 jaar, 30-40% voor patiënten onder de 60 jaar, 10-15% tussen 60 en 70 jaar en <5% bij 70-plussers.
- Het probleem draait om de remissies te behouden en een tweedelijnsbehandeling indien herval optreedt. Daarnaast is er bij ouderen, omwille van hun fragielere status tov patiënten van jongere leeftijd, hogere behandelingsgerelateerde mortaliteit. Een effectieve dosisverlaging van chemotherapie bepalen is een uitdaging naar de toekomst toe.

BESPREKING LEUKOCYTEN:

- Er bestaan veel epidemiologische en klinische studies (vooral cohort) die aantonen dat er een relatie bestaat tussen leukocytose en cardiovasculaire ziekte. Er zijn dan ook stemmen die opgaan om leukocytose mee op te nemen in de risicostratificatie. Geen enkele bron noemt echter een duidelijke afkapwaarde. Hetzelfde geldt voor een relatie tussen
    - leukocytose en metabool syndroom/diabetes mellitus type 2,
    - leukocytose en kanker (mortaliteit)
    - leukocytose en mortaliteit:
- een relatie werd aangetoond maar er zijn geen duidelijke implicaties naar beleid toe geformuleerd.
- Gezien de reeks relaties dat aangetoond is tussen leukocytose en pathologische situaties, mag het duidelijk zijn dat het om een heel aspecifieke merker gaat.
- NEUTROPENIE
    - Er zijn geen argumenten om neutropenie op te sporen bij asymptomatische patiënten: het behoort niet tot de belangrijke gezondheidsproblemen en behandeling is enkel nodig indien symptomen zich voordoen.
    - Bij patiënten die cytotoxische medicatie of radiotherapie ontvangen, dient de neutrofielenstatus uiteraard wel opgevolgd te worden.
- APLASTISCHE ANEMIE:
    - Er zijn geen argumenten om aplastische anemie op te sporen bij asymptomatische patiënten:
    - Het behoort niet tot de belangrijke gezondheidsproblemen en behandeling is enkel nodig indien symptomen zich voordoen.
- MYELOFIBROSE

    - Er zijn geen argumenten om myelofibrose op te sporen bij asymptomatische patiënten
    - Behandeling is enkel nodig indien symptomen zich voordoen.
    - Slecht één bron raadt foliumzuursupplementen aan in de asymptomatische fase om bloedaanmaak te stimuleren.
- CHRONISCHE MYELOIDE LEUKEMIE
    - Cml behoort niet tot de belangrijke gezondheidsproblemen, de incidentie bedraagt 1-2/100.000
    - **Toch kunnen er argumenten aangehaald worden waarom screening wél nuttig is.**
    - **Ten eerste kan de diagnose van cml meestal gesteld worden aan de hand van het typische leukocytosebeeld op perifeer bloed**
    - **Ten tweede is de prognose sterk afhankelijk van het stadium bij diagnose.**
        - **De meeste patiënten zijn bij diagnose in de chronische fase. Onmiddellijke behandeling geeft dan goede overlevingsresultaten, veel beter indien de behandeling in een later stadium gestart wordt**.
        - **Over de gemiddelde leeftijd bij diagnose bestaat onenigheid: sommigen zeggen 53 jaar, anderen 65 jaar.**
        - Volgens het National Cancer Institutie bedroeg tussen 2004 en 2008 de gemiddelde leeftijd 67 jaar in de USA.
    - Tenslotte is de kostprijs van leukocytenbepaling op perifeer bloed laag: de B-waarde van leukocyten bedraagt 40, die van de formule bedraagt 70.
- CHRONISCHE LYMFOIDE LEUKEMIE(CLL)
    - Hoewel CLL de frequentste vorm van leukemie is in Europa en Noord-Amerika en de incidentie met de leeftijd stijgt, is er een belangrijk argument waarvoor opsporing zinloos is bij asymptomatische patiënten: behandeling is pas aan de orde vanaf dat er symptomen zijn.
    - Vroegdetectie gebeurt wijdverspreid, maar schijnbaar maakt het geen verschil voor de prognose van de patiënt: er werd aangetoond dat vroege interventie de overleving niet verlengt.
- ACUTE MYELOIDE LEUKEMIE (aml)
    - Er zijn geen argumenten om aplastische anemie op te sporen bij asymptomatische patiënten:
    - het behoort niet tot de belangrijke gezondheidsproblemen en er bestaat geen asymptomatische fase.
- ACUTE LYMFOIDE LEUKEMIE (all)
    - Er zijn geen argumenten om aplastische anemie op te sporen bij asymptomatische patiënten:
    - Het behoort niet tot de belangrijke gezondheidsproblemen en er bestaat geen asymptomatische fase
- CONCLUSIE:
    - In de algemene bloedanalyse bij asymptomatische paitnetne vormt de vroegtijdige opsporing van chronische myeloide leukemie de enige reden om leukocyten – met formule- aan te vragen.
    - **Wij raden dit aan vanaf de leeftijd van 65 jaar.**
    - Om de drempel zo laag mogelijk te houden, valt de frequentie samen met de andere testen, namelijk om de drie jaar.

Bron: Creemers et al; Aertgeerts B; “bloedanalyse bij de asymptomatische 50-plusser”, eindwerk afstudeerrichting huisartsgeneeskunde 2010 – 2011; promotor Prof. Aertgeerts B.; Creemers, Debuysscher, Luyten, Theunis, Van Pee, Vermeer

Bijlage 4

Classification of neutrophilia

Spurious
Platelet clumping
Mixed cryoglobulinemia
Primary (no other evident associated disease)
Myeloproliferative disorders (eg, CML, PV, ET)
Hereditary neutrophilia
Chronic idiopathic neutrophilia
Familial myeloproliferative disease
Congenital anomalies and leukemoid reaction
Down syndrome
Leukocyte adhesion factor deficiency
Familial cold urticaria and leukocytosis
Secondary
Infection
Stress (physical or emotional stress, vigorous exercise)
Cigarette smoking
Drugs
Glucocorticoids
Recombinant G-CSF or GM-CSF*
Catecholamines (epinephrine)
Lithium
All-trans retinoic acid
Isolated case reports for occasional other drugs
Nonhematologic malignancy
Heatstroke
Generalized bone marrow stimulation (as in hemolysis)
Asplenia and hyposplenism

Most commonly encountered causes of neutrophilia are shown in **bold**.

CML: chronic myelogenous leukemia; PV: polycythemia vera; ET: essential thrombocythemia; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.
* These agents are used therapeutically to raise the neutrophil count.

UpToDate®

Classification of neutropenias

Acquired
Infection
Bacterial
Parasitic
Rickettsial
Viral - eg, hepatitis B, Epstein-Barr virus, HIV, HCV
Collagen vascular diseases
Felty's syndrome
Systemic lupus erythematosus
Complement activation
Hemodialysis
Filtration leukapheresis
Acute respiratory distress syndrome
Drug-induced neutropenia
Clozapine
Thionamides
Sulfasalazine
Autoimmune
Benign of childhood and adult chronic form
Large granular lymphocyte syndrome
Thymoma
Isoimmune neutropenia
Transfusion reaction
Chronic idiopathic neutropenia
Pure white cell aplasia
Hypersplenism
Nutritional deficiency
Alcoholism
Vitamin B12 or folate deficiency
Copper deficiency with low ceruloplasmin
Diseases affecting the bone marrow*
Postchemotherapy
Hypoplasia (aplastic anemia, Fanconi anemia)
Acute and chronic leukemia
Congenital•
Severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome)
Shwachman-Diamond-Oski syndrome
Myelokathexis/neutropenia with tetraploid leukocytes
Cyclic neutropenia
Chediak-Higashi syndrome
Reticular dysgenesis
Dyskeratosis congenita

* Neutropenia usually does not occur as an isolated defect in these disorders.
• Partial list only. See Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. Pediatr Blood Cancer 2007; 49:609 for a more complete classification.

UpToDate®

Bron: Online-bron: Thomas D Coates, MD; Approach to the patient with neutrophilia2014; beschikbaar via www.uptodate.com (nainloggen via stuiterproxy kuleuven) ; zoekterm = Approach to the patient with neutrophilia2014; geraadpleegd 2014 september 10;

Online-bron: Thomas D Coates, MD; Overview of neutropenie, 2014; www.uptodate.com; zoekterm = Overview of neutropenie, 2014; beschikbaar via www.uptodate.com (nainloggen via stuiterproxy kuleuven) ; zoekterm = Overview of neutropenie, 2014; geraadpleegd 2014 september 10;

Online-bron: Thomas D Coates, MD; Causes of neutrophilia, 2014 www.uptodate.com; zoekterm = Causes of neutrophilia, 2014; beschikbaar via www.uptodate.com (nainloggen via stuiterproxy kuleuven) ; zoekterm = Overview of neutropenie, 2014; geraadpleegd 2014 september 10;

Bijlage 4B:

Resultaten

Data

We definieerden de geregistreerde tijden als arts-maanden. Dit staat voor het aantal geregistreerde artsen vermenigvuldigd met het aantal maanden dat de registratie heeft geduurd. Zie tabel 1.

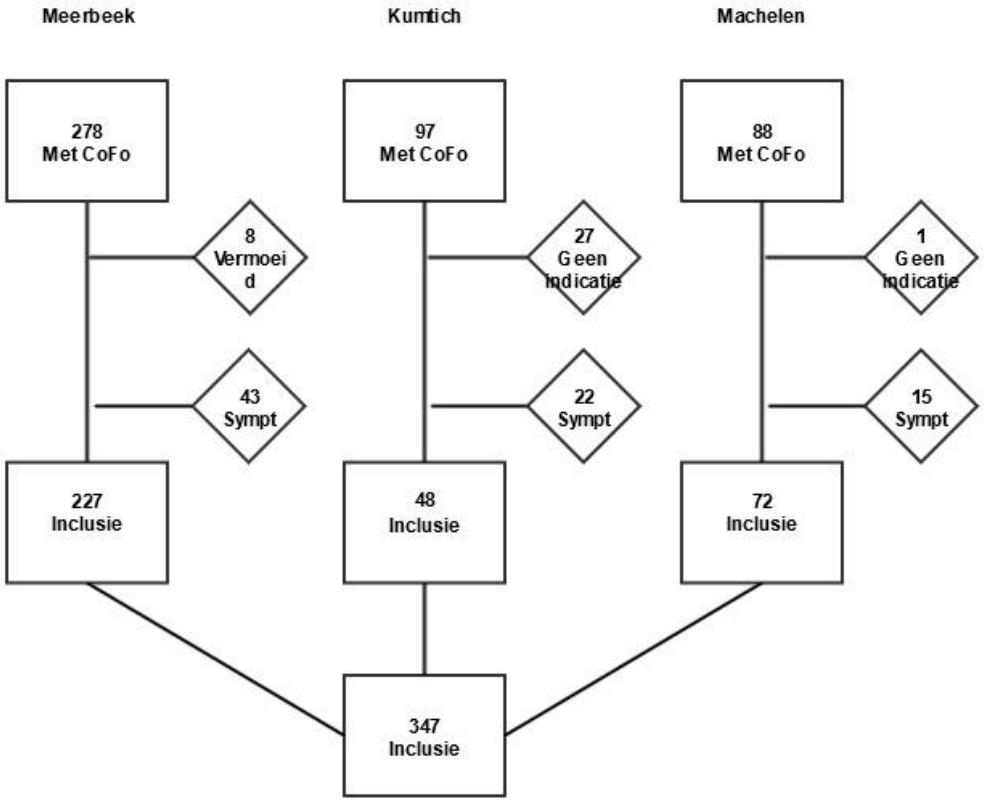
	Artsen	Maanden	Totaal	%
Meerbeek	2	6	12	52,2%
Machelen	4	2	8	34,8%
Kumtich	3	1	3	13,0%
Totaal:	**9**	**9**	**23**	**100,0%**

Tabel 1 Arts Maanden

In de verschillende onderzochte praktijken werden 2500 tot 3433 contacten per jaar per arts op geregistreerd. (tabel 2) Voor elke praktijk werden het aantal complet formules opgevraagd. Het aantal aangevraagde Complet Formules per arts per maand was het laagst in Machelen: 11, terwijl dit het hoogste lag in Kumtich: iets meer dan 32. Hieruit blijkt in de laatste kolom dat zowel in Meerbeek als in Kumtich het aantal patiënten dat een bloedname met complet formule kreeg iets boven de 11 per 100 lag. In Machelen was dit aantal lager met 5 %.

	Patiënten per jaar	Artsen	Patiënten per arts	Patiënten per arts per maand	CoFo per arts per maand	Patiënten contacten met CoFo
Meerbeek	5000	2	2500	208	23,2	11,1%
Machelen	10500	4	2625	219	11	5,0%
Kumtich	10300	3	3433	286	32,3	11,3%

Tabel 2 Praktijkbeschrijving



Figuur 1 In- en exclusie

	Inclusie	Exclusie	Geen Cofo	Geen indicatie	Vermoeid	Totaal bruikbare CoFo	Totaal gevonden CoFo	Totaal aantal labo aanvragen	Aantal inclusie per CoFo
Meerbeek	227	43	161	0	8	**278**	278	439	81,7%
Machelen	72	15	0	1	0	**87**	88	88	81,8%
Kumtich	48	22	2	27	0	**70**	97	99	49,5%
Totaal	**347**	**80**	**163**	**28**	**8**	**435**	**463**	**626**	74,9%

Tabel 3 In- en exclusie

In totaal werden er 626 laboaanvragen geanalyseerd. Hiervan werden 463 aanvragen met een complet formule weerhouden, zie tabel 3 en figuur 1. Uit deze groep werden 28 bloednames geweerd wegens het niet terug kunnen vinden waarom deze werd aangevraagd. Hierdoor bleven er 435 aanvragen over met een indicatie die in de dossiers zijn nagegaan. Hieruit werden 80 aanvragen geweerd omdat deze aangevraagd zijn volgens de richtlijnen, deze werden niet als “asymptomatische patiënt” geklasseerd. 8 werden als “Moe” geklasseerd en wegens twijfelachtige indicatie geweerd. De verdere analyse gebeurde op de 347 geïncludeerde bloednames. Gemiddeld werd bijna 75% van de gevonden complet formules geïncludeerd in onze studie. Uit de tabel blijkt hier een duidelijke discrepantie in inclusie tussen de praktijken in Machelen en Meerbeek (iets boven de 80%) enerzijds en Kumtich (49.48%) anderzijds. Daarnaast is er ook een overwicht voor de

praktijk in Meerbeek met een duidelijk groter aandeel.

In de onderzochte, geïncludeerde groep bleek iets minder dan de helft van het mannelijke geslacht te zijn (42.7%). Wat de leeftijd betreft is ongeveer de helft van de onderzochte bloednames van patiënten ouder dan 65. Bijgevolg is de andere helft jonger.

M	148	42,7%
V	199	57,4%
Tot:	**347**	**100,0%**

Tabel 4 Geslachtsverdeling

65+	171	49,3%
65-	176	50,7%
Totaal	**347**	**100,0%**

Tabel 5 Leeftijd

In de volgende tabel (6) wordt het aantal aangevraagde complet formules per arts per maand weergegeven. Daarnaast staat het gemiddeld aantal inclusies per arts per maand. Dit cijfers zegt iets over het aantal onnodige CoFo's. Tot slot is het inclusiepercentage de verhouding tussen deze eerste twee. Dit is het percentage onnodig aangevraagde complet formules.

	Gemiddeld aantal CoFo per arts per maand	Gemiddeld aantal inclusies per arts per maand	Inclusiepercentage
Meerbeek	23,2	18,9	84,1%
Machelen	11,0	9,0	82,8%
Kumtich	32,3	16,0	68,6%
Totaal	**20,1**	**15,1**	**81,3%**

Tabel 6 Analyse

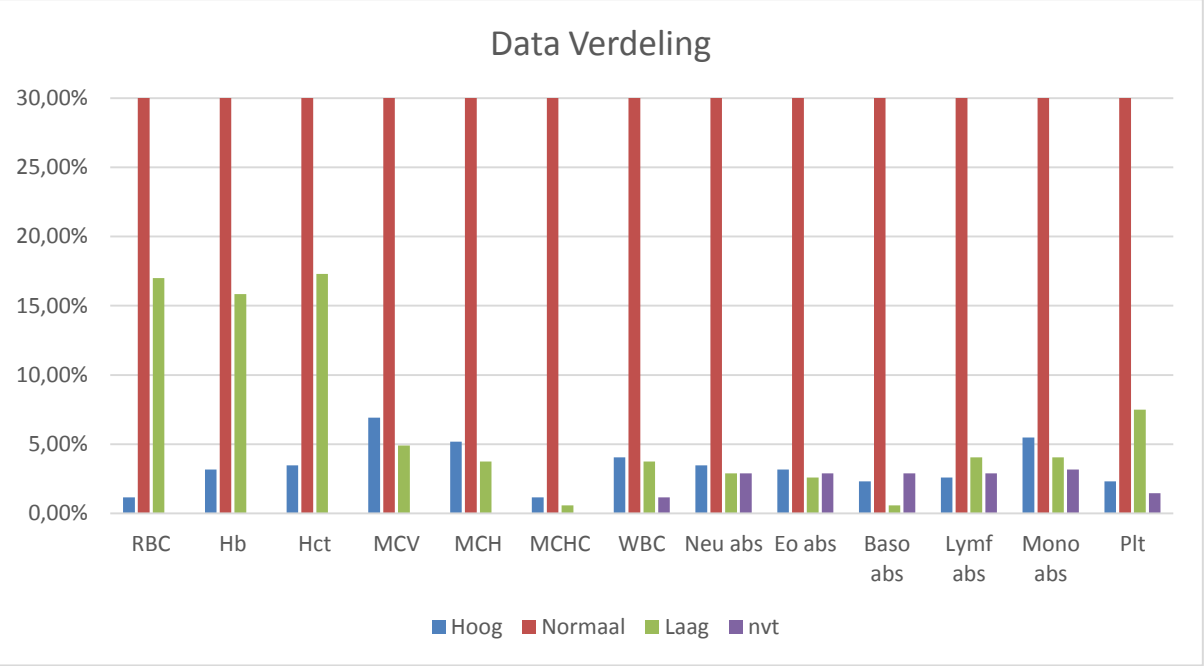
In tabel 7 staat de geïncludeerde data in detail. We vinden hier in de eerste kolom de verschillende onderzochte data. In de volgende kolommen vinden we de verschillende resultaten. Hoog staat voor een waarde boven de labo referentiewaarden, de kolom ernaast geeft het corresponderende percentage aan. Ditzelfde geldt voor Normale en Lage waarden. Nvt staat wanneer het corresponderende element niet is aangevraagd. In onze dataset bleek het om een aantal bloednames

	Hoog	Hoog	Normaal	Normaal	Laag	Laag	nvt	nvt	Total
RBC	4	1,15%	284	81,84%	59	17,00%	0	0,00%	347
Hb	11	3,17%	281	80,98%	55	15,85%	0	0,00%	347
Hct	12	3,46%	275	79,25%	60	17,29%	0	0,00%	347
MCV	24	6,92%	306	88,18%	17	4,90%	0	0,00%	347
MCH	18	5,19%	316	91,07%	13	3,75%	0	0,00%	347
MCHC	4	1,15%	341	98,27%	2	0,58%	0	0,00%	347
WBC	14	4,03%	316	91,07%	13	3,75%	4	1,15%	347
Neu abs	12	3,46%	315	90,78%	10	2,88%	10	2,88%	347
Eo abs	11	3,17%	317	91,35%	9	2,59%	10	2,88%	347
Baso abs	8	2,31%	327	94,24%	2	0,58%	10	2,88%	347
Lymf abs	9	2,59%	314	90,49%	14	4,03%	10	2,88%	347
Mono abs	19	5,48%	303	87,32%	14	4,03%	11	3,17%	347
Plt	8	2,31%	308	88,76%	26	7,49%	5	1,44%	347
Gemiddeld	**11,8**	**3,41%**	**307,9**	**88,74%**	**22,6**	**6,52%**	**4,6**	**1,33%**	**347**

Tabel 7 Verdelingen

waarbij wel de rode, maar niet de witte reeks is aangevraagd.

Naar verwachting zijn de gemiddelde waarden enkele procenten zowel te hoog (3.41%) als te laag (6.52%). Opvallend bij de te lage groep zijn de waarden die we vonden in de rode bloedcellen, hemoglobine en hematocriet. Zonder deze waarden zou het gemiddelde “Laag” 3.20% (in plaats van 6,52%) bedragen. Het percentage dat afwijkt, is bij deze drie waarden bijna 16% tot 17.3%. In figuur 2 wordt dit grafisch weergegeven. Om de grafiek duidelijker te maken is ervoor gekozen om de normale waarden af te kappen op 30%. Deze lopen uiteraard door tot hogere waarden die exact gevonden kunnen worden in tabel 7.



Figuur 2 Data verdeling

Kosten

Voor veel (huis)artsen is het onduidelijk wat een bloedname nu precies kost. Op onze vraag heeft het Centrum voor Medische Analyses (CMA) in Herentals hier duidelijkheid in gebracht.

€	B	HEMATOLOGIE
0,33	40	Bezinking
0,33	40	RBC + Hematocriet
0,33	40	Hemoglobine
0,33	40	WBC
0,65	80	WBC Formule
0,33	40	Trombocyten

Figuur 3 B-waardes

De kosten worden onderverdeeld in twee delen: een vast bedrag en een variabel deel. Het vaste, forfaitaire gedeelte hangt af van de grootte van de aanvraag en varieert tussen minimum 20,31 euro tot een maximum van 39,40 euro. Deze forfaitaire beloning is onder andere bedoeld voor het ophalen van de bloedstalen en alle randvoorwaarden. Afhankelijk van de totale grootte wordt de forfaitaire kost hoger.

Daarnaast zijn er variabele kosten, per aanvraag is er een al dan niet grotere kost. Deze wordt aangegeven in B-waarde, een afkorting van de vroegere Belgische Frank. Deze B-waarde staat voor een kost, in figuur X aangegeven met bijbehorende kosten in eurocenten. Voor de totale Complet Formule bedraagt dit 2,30 euro. De exacte gegevens zijn terug te vinden in Bijlage 1. Enkele voorbeeldberekeningen zijn terug te vinden in bijlage 2.

	Totaal	**Inclusiegroep**
Patient	€ 3 582,34	€ 2 549,61
Mutualiteit	€ 14 065,68	€ 8 495,72
Totaal:	**€ 17 648,02**	**€ 11 045,33**

Tabel 8 Kosten

Enkel in de dataset van de praktijk in Meerbeek konden de volledige kosten opgevraagd worden. De totale kosten van alle labo aanvragen bedroegen gedurende de zes registratiemaanden bijna 18.000 euro. In de tweede kolom van tabel 8 staan de kosten van de bloednames met complet formule die aan de inclusiecriteria beantwoorden genoteerd. De totale kosten bedragen ruim 11.000 euro, hiervan wordt ruim 2.500 euro door de patiënt gedragen. De mutualiteiten staan ondertussen in voor de resterende 8.500 euro.

In tabel 9 staan de kosten per praktijk weergegeven die gemaakt zijn gedurende de respectievelijke registratieperiodes. Hier is uitgegaan van de kosten die gemaakt zijn door het aanvragen van het gehele complet formule blok, inclusief sedimentatie.

	Onnodig	Nodig		Overbodig
Meerbeek	227	43	**270**	84,07%
	€ 522,10	€ 98,90	€ 621,00	84,07%
Kumtich	48	22	**70**	68,57%
	€ 110,40	€ 50,60	€ 161,00	68,57%
Machelen	72	15	**87**	82,76%
	€ 165,60	€ 34,50	€ 200,10	82,76%
Totaal	**347**	**80**	**427**	81,26%
	€ 798,10	**€ 184,00**	**€ 982,10**	

Tabel 9 Kosten per praktijk

Discussie

Aanvraagfrequentie

Zoals verwacht wordt de complet formule veel aangevraagd in onze praktijken. Van de 463 bloednames met complet formule aangevraagd in 23 arts-maanden hebben we er 435 bruikbaar voor onze studie bevonden. Dat hier uiteindelijk gemiddeld ruim 80 procent volgens de richtlijn van Domus Medica niet nodig bleek te zijn heeft ons toch ook verbaasd. Voor de drie praktijken lagen de cijfers in lijn, dit betekent dat onder negen verschillende artsen een gelijkaardige trend vast te stellen is: er wordt fors en overbodig aangevraagd. Dit is met name onverwacht daar er drie van de negen artsen nog in opleiding zijn en geacht worden op de hoogte te zijn van de richtlijnen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het aanvraaggedrag deels wordt overgenomen van de praktijkopleider.

Wat ons opviel is dat in zowel Meerbeek als Kumtich ruim 11% van de patiënten die op consult komen naar huis gaat met een bloedname waarin de complet-formule opgenomen is. Machelen haalt hier een lager percentage met maar 5%. Dat er van iedere 100 patiëntcontacten 11 met een bloedname naar huis gaan waarvan zo'n 9 onnodig is een getal dat ons gevoelsmatig erg verbaasd heeft.

Geen Complet Formules meer?

Volgens de richtlijnen is het veilig om deze blokken te laten vallen. Er zijn tal van ziektebeelden die we zouden kunnen detecteren met het aanvragen van deze testen. De voorkans is echter zo laag dat we bij de klachtenvrije patiënten waarschijnlijk vele duizenden tot miljoenen bloednames zouden moeten verrichten. De zoektocht naar cijfers: de prevalenties onder asymptomatische patiënten is helaas op niets uitgedraaid. Prevalentie cijfers zijn moeilijk te vinden, doch deze zijn nog vindbaar voor bijvoorbeeld anemie. Wanneer we vervolgens echter op zoek gingen naar deze cijfers bij asymptomatische patiënten stuitten we op een grote leegte. Hoewel we het niet met cijfers hard kunnen maken wijzen de richtlijnen dat het veilig en kostenefficiënt is om de bloednames met complet formule in de asymptomatische patiënt te staken.

Vermoeidheid

Er werd voor acht patiënten een bloedname met complet formule aangevraagd die consulteerden wegens vermoeidheid. De richtlijnen zijn wat dit onderwerp betreft niet geheel in overeenstemming en bevelen over het algemeen aan pas na enige tijd hiervoor een bloedname te doen. Omdat het niet meer te achterhalen bleek hoe lang men vermoeid was hebben we besloten deze groep uit de studie te weren.

Besparing

We concluderen dat er veel en overbodig aangevraagd wordt, er is dan ook ruimte om te besparen. In de subset in Meerbeek werden alle kosten door het labo medegedeeld en bleek een besparing van 522,10 euro mogelijk geweest te zijn in de interventieperiode van zes maanden. Op de totale hoeveelheid bloednames met complet formule zou dit een kostenvermindering kunnen zijn van 4.73% en 2.96% op de totale kost van laboaanvragen.

In de totale set zijn er 347 bloednames geregistreerd waarbij een complet formule volgens de richtlijn van Domus Medica niet nodig geweest zou zijn. Met een gemiddeld aantal onnodige aanvragen van 15,1 per maand per arts zou dit een maandelijkse besparing op kunnen leveren van 34,70 euro. Jaarlijks geeft dit een besparing van 416,40 euro. Wanneer we uitgaan van 15.500 huisartsen in België kan dit jaarlijks een besparing van bijna 6.5 miljoen euro opleveren. [20]

	Artsen	Besparing
Per Maand	1	€ 34,70
Per jaar	1	€ 416,40
Landelijk per jaar	15 500	€ 6 454 200,00

Tabel 10 Besparing 1

Als we in een minder gunstig scenario de LESA richtlijn volgen en wél hemoglobine en sedimentatie aanvragen levert dit een nog steeds zeer relevante besparing op van 4,77 miljoen euro op landelijke jaarbasis.

	Artsen	Besparing
Per Maand	1	€ 25,65
Per jaar	1	€ 307,77
Landelijk per jaar	15 500	€ 4 770 495,65

Tabel 11 Besparing 2

Daarnaast zal met de daling van de B-waarde er ook een aantal bloednames in een lagere forfaitaire categorie vallen en hiermee ook een besparing teweeg brengen. De rekensom om dit getal te bekomen is echter te moeilijk en heeft teveel variabelen om nauwkeurig te kunnen zijn.

De berekende besparingen liggen in lijn met de gevonden literatuur. In de thesis die handelt over levertesten werd een besparing van 691 euro in drie maanden gerealiseerd. [15]

Hiaten

In een masterproef als deze is het helaas onmogelijk om alles tot in detail te kunnen onderzoeken. In vervolgonderzoek zou het zinvol kunnen zijn om dezelfde berekeningen die hier uitgevoerd zijn te herhalen voor de verschillende onderdelen van het bloedname aanvraagformulier. Hierbij denken we bijvoorbeeld aan de nierfunctie (creatinine en ureum), vitamine D, CRP….

Verder onderzoek naar hoe dergelijke resultaten geïmplementeerd kunnen worden in de dagelijkse praktijk is ook wenselijk. Het aanvraaggedrag is zowel bij patiënt als arts inmiddels zo ingeburgerd dat het niet gemakkelijk is om dit te wijzigen. Een degelijke onderbouwing hieromtrent en zo

mogelijk in samenwerking met de overheden en het RIZIV kan zo een forse besparing teweegbrengen. Mogelijke wegen om hier in te slaan zouden kunnen om de kosten per bloedname in het aanvraagformulier te vermelden. Ook het probleem-georiënteerd aanvraagformulier zou hierin uitkomst kunnen bieden.

Duidelijkere cijfers wat betreft de prevalentie van (zeldzame) ziektes in de asymptomatische patiënt zouden ook welkom zijn. Hiermee zouden we hardere cijfers hebben over het aantal bloednames die moeten gebeuren om één geval op te sporen: een Number Needed to Diagnose. Met deze cijfers zouden we een beter beeld krijgen over wat de kosten zijn om één geval op te sporen.

Het is ons onduidelijk waar de hoge percentages van te laag hemoglobine, hematocriet en rode bloedcellen vandaan komen. Tijdens ons onderzoek hebben we hiervoor geen duidelijke verklaring kunnen vinden. Mogelijks betreft het referentiewaarden die niet correct ingesteld zijn. Het zou kunnen dat de populatie die we onderzocht toch niet helemaal voldoet aan de volledig asymptomatische patiënt en dat er op deze manier bias is opgetreden. Als we de hand in eigen boezem steken zou het ook een fout in onze eigen codering kunnen betreffen. Dit lijkt echter minder waarschijnlijk daar het heel specifiek deze drie testen betreft.

Zwakke punten

Deze studie betreft enkel drie huisartsenpraktijken in verschillende omgevingen, landelijk in Meerbeek tot zeer stedelijk in Machelen. Hoewel dit voor diversiteit zorgt, stelt het niet noodzakelijk de werkelijke situatie in België voor.

Daarnaast is er een grote variatie in de verkregen data, de praktijk in Meerbeek heeft een duidelijk overwicht in zowel aantal inclusies als in gemeten tijd. Dit geeft een vertekend beeld, het aanvraag gedrag van de twee artsen in Meerbeek (PO + HAIO) weegt duidelijk meer door. Ook de gemaakte berekeningen naar besparingen toe zijn hierdoor minder betrouwbaar en geven vermoedelijk een beeld van besparingen die groter zouden zijn dan in realiteit het geval is. Daarnaast gaan we er ook van uit dat elk van de deelnemende artsen een gelijke hoeveelheid inbreng heeft. Deze bemerking geldt ook voor de berekening van de jaarlijkse besparing. We zijn er vanuit gegaan dat al de 15.500 actieve huisartsen even actief zijn als dat wij zijn. Het lijkt niet onrealistisch dat er van deze groep een groot deel deeltijds werkt, bijvoorbeeld zwanger of op leeftijd is. Hierdoor zou ook de voorgestelde besparing lager kunnen uitvallen.

De data is, weliswaar met de grootste nauwkeurigheid, handmatig met behulp van Excel samengevoegd en met name de classificatie in te hoge of lage waarden heeft beperkingen naar betrouwbaarheid. De verschillende laboratoria bleken deze referentiewaarden niet digitaal

gecodeerd aan te kunnen leveren waardoor dit door ons met behulp van Excel gebeurde, wat een zeker foutmarge met zich meebrengt. Ook de scheidingslijn tussen inclusie en exclusie is niet altijd even scherp, oo daar deze indeling door twee verschillende artsen gebeurd is.

Literatuur

1. Gillet, P., Lange, B., Godin, J., Devos, D. & Moens, M. Een beslishulp bij de vraag naar prostaatkankeropsporing met de psa test. (2014).

2. In 2013 zal iedere Belg de crisis aan den lijve ondervinden. Knack 2013. Bereikbaar via http://www.knack.be/nieuws/belgie/in-2013-zal-iedere-belg-de-crisis-aan-den-lijve-ondervinden/article-normal-83235.html. Geraadpleegd januari 2015.

3. Goedkoop voorschrijven "Focus op zo goedkoop mogelijk". RIZIV maart 2015

4. Cloot, I. De financiering van de gezondheidsuitgaven van Belgie. Itinera institute opinie. 2013/06

5. DE NATIONALE UITGAVEN IN DE GEZONDHEIDSZORG. 7e Editie. Assurinfo 11, 18 maart (2010).

6. Labots-Vogelesang SM, Ten Boekel E , Rutten WPF, Weel JFL, Guldemond FI, Hens JJH et al. Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak. Januari 2012

7. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Huisarts Nu 2011;40:S1-S55).

8. Gezondheidscheck-up voor ouderen. (2009). Geraadpleegd januari 2015. <https://www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00469#s4>

9. De Sutter A., Van den Bruel A., Devriese S., Mambourg F., Van Gaever V., Verstraete A., Huybrechts M. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 59A (D/2006/10.273/24)

10. Poley, M. J. *et al.* Cost consequences of implementing an electronic decision support system for ordering laboratory tests in primary care: evidence from a controlled prospective study in the Netherlands. *Clin. Chem.* **53,** 213–9 (2007).

11. Klinische biologie Rationeel voorschrijven van testen RIZIV Juni 2011.

12. Kaplan, E. B. *et al.* The usefulness of preoperative laboratory screening. *JAMA* **253,** 3576–3581 (1985).

13. Janssens, M. Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten door de huisarts : een praktijkverbeterend project . (2014).

14. Delens S. Verwachtingen en ideeën rond het preventief bloedonderzoek bij jongvolwassenen (20-45 jaar).

15. Bergé, A. & Mertens L. Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk : Levertesten. (2012).

16. Naus, J. Rationeel voorschrijven van klinisch biologische testen in de huisartsenpraktijk (2013).

17. McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D. & de Benoist, B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* **12,** 444–454 (2009).

18. Kasper DL, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL and Loscalzo J (2015). *Harrison's principles of internal medicine* (19th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. ISBN 978-0071802154..

19. Gliffy. Bereikbaar op http://www.gliffy.com

20. FOD Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu, JAARSTATISTIEKEN MET BETREKKING TOT DE GEZONDHEIDSZORGBEROEPEN IN BELGIË. Mei 2013

Bijlage 5: goedgekeurd protocol

Aanvraag Ethisch comité

Rationeel aanvragen laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk: Complet formule.

Geachte,

Graag informeren wij u over onze planning m.b.t. onze Manama thesis

Omwille van de huidige economische crisis wordt er over heel de lijn in de maatschappij gepoogd tot bezuinigen. Ook de gezondheidszorg ontsnapt daar niet aan. Ook wij, als huisartsen in opleiding, zouden hier ons steentje aan moeten en willen bijdragen. De cluster bloedresultaten "complet formule" wordt naar onze mening vaak in zijn geheel aangekruist zonder hier omtrent bedenkingen te maken. Is het "en bloc" aanvragen van deze complet formule nu wel nodig of kan het verkrijgen van een kritische aanvraagstijl omtrent dit onderwerp kostenbesparend zijn voor zowel de patiënt als de vlaamse overheid?

Concreet zouden we willen nagaan over we het aantal CoFo aanvragen zouden kunnen verminderen, of dit een werkelijke besparing oplevert en of dit bij de artsen in onze praktijken zou blijven hangen.

Fase I: Gedurende vier weken prospectief het CoFo aanvraaggedrag van vijf huisartsen in twee praktijken in kaart brengen. Hiervoor vragen we gegevens bij de respectievelijke laboratoria op. Tijdens deze fase willen we een onderscheid maken tussen CoFo aanvragen met een werkelijke vraagstelling (bv. een aanvraag voor anemie) en de routine bloedname waarbij er eigenlijk geen duidelijke indicatie is. We richten ons dus op een asymptomatische screeningsgroep.

Interventie I: Enkele weken na de eerste fase willen we de respectievelijke huisartsen informeren over de richtlijnen m.b.t. het aanvragen van CoFo. Concreet betekent dit dat we ze zullen adviseren geen complet formules meer aan te vragen als ze hier geen duidelijk doel voor hebben.

Fase II: Wederom gedurende vier weken willen we het effect van de eerste interventie nagaan. Wordt er minder aangevraagd? Onze focus ligt hierbij op de screeningsgroep.

Fase III: Enkele maanden later zouden we opnieuw vier weken willen nakijken of de artsen hun aanvraaggedrag hebben gewijzigd of zijn hervallen in hun oude stijl.

Interventie II: Na het afronden van de derde fase zouden we de artsen een vragenlijst willen voorhouden om hun visie op de interventie na te gaan. Ook zouden we willen testen in hoeverre ze nog op de hoogte zijn van de richtlijn.

<u>Welke labo-items onderzoeken we?</u>

- Leucocyten
- Differentiatie leucocyten
- Hb
- Rbc + hct
- Trombocyten

De studie wordt afgesloten met een literatuuronderzoek over de interpretatie en opvolging van completformule.

Achteraf zullen we dan de analyse maken of er werkelijk een besparing en gezondheidswinst te halen valt.

Met collegiale groet,

Dr. op't Hoog Boudewijn, Dr. Robaeys Anneleen

Bijlage 6: goedkeuring ethische commissie

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN KULEUVEN
U.Z. GASTHUISBERG
HERESTRAAT 49
B-3000 LEUVEN (BELGIUM)

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

Professor Bert Aertgeerts
Diensthoofd vakgroep Huisartsgeneeskunde
Academisch centrum voor Huisartsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 33 blok 1 bus 7001
3000 Leuven

ONS KENMERK ML10526
LEUVEN, 23 juni 2014

Rationeel aanvragen laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk: Complet formule

S56640

Geachte Collega,

De Commissie Medische Ethiek van de Universitaire Ziekenhuizen K.U.Leuven/Onderzoek heeft vermeld protocol onderzocht en besproken.

Dit project valt niet onder het toepassingsgebied van de wet van 7/5/2004. De Commissie heeft echter geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

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.

Een ledenlijst wordt bijgevoegd.

Met collegiale groeten,

Prof. Dr. Walter VAN DEN BOGAERT
Voorzitter Commissie Medische Ethiek
UZ K.U.LEUVEN

Prof. dr. W. Van den Bogaert
Voorzitter
Commissie Medische Ethiek van de UZ KULeuven

Cc Promotor Dr. R. Bruyninckx
Cc Student Op 't Hoog Boudewijn – Robaeys Anneleen

Cc Mevr. An Stockmans, Administratieve coordinator ICHO vzw

SECRETARIAAT:
Tel +32 16 34 86 00 Fax +32 16 34 86 01 ec@uzleuven.be ec-submission@uzleuven.be www.uzleuven.be/ec

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK VAN DE UNIVERSITAIRE ZIEKENHUIZEN K.U.LEUVEN
TOETSINGSCOMMISSIE
UZ GASTHUISBERG E330
HERESTRAAT 49
3000 LEUVEN BELGIUM

KATHOLIEKE
UNIVERSITEIT
LEUVEN

Ledenlijst Commissie Medische Ethiek/Toetsingscommissie (OG032)
vanaf 1 januari 2014 tot heden
List of Members Ethics Committee/IRB (OG032)
from January 1st, 2014 until present

Prof. Walter Van den Bogaert, M.D.	Chairman (M)	Radiotherapy-Oncology
Prof. Guido Verhoeven, M.D.	Vice-Chairman (M)	Experimental Medicine
Dr. Sabine Graux, M.D.	Secretary (F)	Physician
Dr. Sonja Haesendonck, M.D.	Secretary (F)	Physician
Prof. Xavier Bossuyt, M.D.	Member (M)	Immunology
Prof. D. Bullens, M.D.	Member (F)	Paediatrics
Prof. Willem Daenen, M.D.	Member (M)	Cardiac Surgery
Dr. Lut De Groote, M.D.	External Member (F)	General Practitioner
Prof. Jan de Hoon, M.D.	Member (M)	Clinical Pharmacology
Prof. Ivo De Wever, M.D.	Member (M)	Surgical Oncology
De heer Filip Gybels	Member (M)	Head Nurse
Mrs. Christine Mathieu, Law	Member (F)	Medical Legislation
Dr. José Thomas, M.D.	Member (M)	Medical Oncology
Prof. Josse R. Thomas	External Member (M)	Clinical Pharmacology
Prof. Ben Van Calster	Member (M)	Statistics
Prof. Jan Van Hemelrijck, M.D.	Member (M)	Anesthesiology
Prof. Raymond Verhaeghe, M.D.	Member (M)	Cardiology

(M) = Male (F) = Female

De Commissie voor Medische Ethiek volgt de voorschriften van ICH Good Clinical Practice en de lokale wettelijke bepalingen terzake (wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon en bijbehorende KB's en programmawet)

The Ethics Committee operates according to ICH Good Clinical Practice and local applicable regulations.

Literatuur

1.Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Klinische biologie Klinische biologie Rationeel voorschrijven van testen. 32 (2011).

2.Avonts, M. *et al.* Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. *Huisarts Nu* **40,** S1–S56 (2011).

3.Philips, H. *et al.* AAnVRAAg VAn lABORATORIUMTeSTS dOOR HUISARTSen. *Huisarts Nu* **40,** (2011).

4.Janssens, M. Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten door de huisarts : een praktijkverbeterend project . (2014).

5.Kenniscentrum, F. & Centre, G. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. *Practice* (2007).

6.Broeck, D. POSITION PAPER - SUMMARY.; unamec (geen datum gekendà

8. Boogaerts Marc; "klinische hematologie ", Lannoo Campus, Leuven, 2010, 173

9. Cma medische analysen, labogids 2014

10. Online-bron: Thomas D Coates, MD; Approach to the patient with neutrophilia2014; beschikbaar via www.uptodate.com (nainloggen via stuiterproxy kuleuven) ; zoekterm = Approach to the patient with neutrophilia2014; geraadpleegd 2014 september 10;

11. Online-bron: Thomas D Coates, MD; Overview of neutropenie, 2014; www.uptodate.com; zoekterm = Overview of neutropenie, 2014; beschikbaar via www.uptodate.com (nainloggen via stuiterproxy kuleuven) ; zoekterm = Overview of neutropenie, 2014; geraadpleegd 2014 september 10;

12. Online-bron: Thomas D Coates, MD; Causes of neutrophilia, 2014 www.uptodate.com; zoekterm = Causes of neutrophilia, 2014; beschikbaar via www.uptodate.com (nainloggen via stuiterproxy kuleuven) ; zoekterm = Overview of neutropenie, 2014; geraadpleegd 2014 september 10;

13. . Creemers et al; Aertgeerts B; "bloedanalyse bij de asymptomatische 50-plusser", eindwerk afstudeerrichting huisartsgeneeskunde 2010 – 2011; promotor Prof. Aertgeerts B.; Creemers, Debuysscher, Luyten, Theunis, Van Pee, Vermeer)

14. Tarja-Terttu Pelliniem; eosinoifilie; ebm practice net; Duodecim Medical Publications Ltd; Laatste update: 7-4-2009; beschikbaar via : ebm practice net, zoekterm eosinoifilie; Article ID: ebm00308(015.006), © 2015 Duodecim Medical Publications Ltd)

15. Eeva-Riitta Savolainen; leukocytose; ebm practice net; Duodecim Medical Publications Ltd; Laatste update: 6-5-2009,; beschikbaar via : ebm practice net, zoekterm leukocytose ; Article ID: ebm00306(015.004)© 2015 Duodecim Medical Publications Ltd)

16. Marjaana Säily; leukocytopenie; ebm practice net; Duodecim Medical Publications Ltd; Laatste update: 27-4-2009; beschikbaar via : ebm practice net, zoekterm leukocytopenie; Article ID: ebm00307(015.005), © 2015 Duodecim Medical Publications Ltd)

17. op't Hoog Boudewijn, Rationeel aanvragen van laboratoriumtesten in de huisartsenpraktijk. Deel 1: de complet formule; 2015