KU LEUVEN

ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

# Eiwitelektroforese in de huisartspraktijk. Een praktijkverbeterend project.

Else Spillebeen, KULeuven

Promotor: Prof. Dr. Patrik Vankrunkelsven, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

# 1. Abstract

Context
In België is de aanvraag van laboratoriumtesten gebaseerd op weinig rationaliteit. Doorheen de opleiding en de carrière als huisarts wordt dit voortdurend aangepast aan ervaring, kennis en wat men ziet bij collega's. Dit soort aanvraaggedrag is duur en inefficiënt en leidt tot verminderde kwaliteit van gezondheidszorg en onrechtstreeks tot een lagere patiënttevredenheid. Via deze thesis had ik graag dit aanvraaggedrag specifiek in kaart gebracht voor de laboratoriumtest 'eiwitelektroforese'. Op basis van wetenschappelijke inzichten kan er dan gekeken worden of er verandering in dit aanvraaggedrag kan bereikt worden.

Onderzoeksvraag
Is het mogelijk om via een tweedelige interventie die gericht is op feedback en educatie, een verschil te maken in het aanvraaggedrag van labotesten, meer specifiek van eiwitelektroforese.

Methode
Eerst werd de literatuur doorgenomen naar informatie over de wetenschappelijke basis voor het aanvragen van eiwitelektroforese. Deze zoektocht gebeurde op basis van het watervalprincipe. Daarna werd er een voormeting uitgevoerd waarbij er tijdens een periode van twee maand in twee huisartspraktijken nagekeken werd wat het percentage aanvragen was waarin eiwitelektroforese vervat zat. Na deze periode werd er een interventie uitgevoerd bestaande uit feedback (informatie uit de voormeting) en educatie (informatie uit het literatuuronderzoek). Hierna volgde er een nameting over een periode van opnieuw twee maanden, exact een jaar na de voormeting.

Resultaten
In de eerste periode werd er in de eerste praktijk bij 26,34% van de aanvragen eiwitelektroforese aangevraagd. Na de interventie was dat nog 20,56%, dit betekent een daling van 21,9%. In de tweede praktijk werden er in 2014 bij 3,90% eiwitelektroforese aangevraagd. Na de interventie werd er in deze praktijk een daling verkregen van 84,1%. Er werd nog bij 0,62% van de labo-aanvragen eiwitelektroforese aangevraagd.

Besluit
Uit het literatuuronderzoek kan er besloten worden dat eiwitelektroforese geen plaats heeft in het systematisch screenen van asymptomatische patiënten. In specifieke case-finding kan het eventueel wel worden toegepast. Daarnaast gebeurden in beide praktijken de laboratoriumaanvragen weinig rationeel. Met een eenvoudige interventie is het mogelijk om bij huisartsen dit aanvraaggedrag te wijzigen. Hiervoor is er wel nood aan motivatie van de artsen. Een andere duidelijke conclusie is dat er kwalitatieve en duidelijke richtlijnen inzake eiwitelektroforese nodig zijn. Er ontbreekt namelijk een zeer duidelijk kader waarbinnen eiwitelektroforese dient aangevraagd te worden.

# Inhoudsopgave


**1. Abstract** **2**

**2. Inleiding** **4**

*2.1. Doelstelling en onderzoeksvraag* *4*

**3. Literatuurstudie** **5**

*3.1. Laboratoriumtest: eiwitelektroforese* *5*

3.1.1. Evidence-based laboratoriumtesten aanvragen 5

3.1.2. Serum eiwitelektroforese (EEF) 6

3.1.3. Evidence-based medicine: wanneer eiwitelektroforese aanvragen 10

*3.2. Literatuuronderzoek met oog op interventiemethodiek* *14*

**4. Praktijkproject** **14**

*4.1. Inleiding* *14*

*4.2. Methode* *14*

4.2.1. Voormeting 14

4.2.2. Interventie 16

4.2.3. Nameting 16

*4.3. Resultaten* *17*

4.3.1. Voormeting 17

4.3.2. Interventie 18

4.3.3. Nameting 18

*4.4. Discussie* *19*

**5. Besluit** **22**

**6. Bronnen** **23**

**7. Bijlage** **25**

# 2. Inleiding

Laboratoriumdiagnostiek is wijd verspreid in de gezondheidszorg, de waarde van deze onderzoeksmethode is onmiskenbaar groot. Men kan echter wel stellen dat het gebruik van deze testen de laatste jaren blijft toenemen en dat er te veel testen onnodig worden aangevraagd.
Deze testen hebben verschillende doelen; ze worden onder andere gebruikt om diagnoses te stellen of ze concreter te maken. Daarnaast hebben ze ook hun plaats in het opvolgen van een gekende aandoening of behandeling. Verder zijn ze ook van belang bij screening of gerichte 'case-finding'.
Veel testen worden vaak onnodig aangevraagd maar omgekeerd geldt ook dat er testen niet aangevraagd worden wanneer het wel moet. Dit inadequate aanvraaggedrag kan leiden tot onderzoeken of behandelingen die niet nodig zijn en die de patiënt en zijn gezondheid kunnen schaden.[1]

Vanuit het RIZIV werd er in 2011 een sensibiliseringscampagne opgezet over rationeel voorschrijven van testen. Hieruit blijkt dat dit een actueel probleem blijft. Een bewust aanvraaggedrag kan leiden tot een betere gezondheidszorg met een vermindering van de kosten, zowel voor de patiënt als voor de maatschappij. In deze tijden van besparing is dit geen overbodige luxe.[1-2]
De studie die men hiervoor heeft opgezet toonde aan dat het aanvraaggedrag niet strookt met bestaande richtlijnen. Zo onderging 44% van de patiënten zonder symptomen, klachten of een chronische behandeling minstens 1 labotest tussen 2006 en 2008. Bij vrouwen ligt dit percentage overigens duidelijk hoger (50%) dan bij mannen (39%).
Men stelde ook vast dat er bij 4 op 10 van de patiënten onder de 50 jaar een opportunistische screening gebeurde waarbij dit waarschijnlijk niet nodig was. Het lijkt inderdaad onwaarschijnlijk dat iedereen uit deze patiëntengroep klachten of symptomen heeft of risico loopt. Bij patiënten vanaf 65 jaar werd dan weer 1 op 3 patiënten niet gescreend hoewel dit wel was aanbevolen vanuit de richtlijnen.[3]
Uit al het voorgaande rijst een sterk vermoeden dat het aanvragen van laboratoriumtesten vaak niet wetenschappelijk bepaald is maar eerder gestoeld is op persoonlijke gewoonten en ervaringen uit het verleden.[1]

## 2.1. Doelstelling en onderzoeksvraag

De doelstelling van deze thesis is om na te gaan of er een mogelijkheid bestaat om door een beperkte interventie verandering te bekomen inzake het aanvraaggedrag van eiwitelektroforese. De

interventie wil voornamelijk de nadruk leggen op de recente wetenschappelijke literatuur rond indicatiestelling tot aanvragen van eiwitelektroforese. De artsen uit de beide praktijken krijgen aldus een kader mee voor de indicatiestelling in de praktijk. Hierdoor moet het mogelijk worden om een meer gericht evidence-based aanvraaggedrag te ontwikkelen. Daarnaast kan dit ook een trigger betekenen om in de toekomst een aanvraagpatroon voor testen te ontwikkelen dat beter strookt met de recente wetenschappelijke gegevens.

De onderzoeksvraag is als volgt: “Is het mogelijk om via een tweedelige interventie die gericht is op feedback en educatie, een verschil te maken in het aanvraaggedrag van labotesten, meer specifiek van eiwitelektroforese.“

# 3. Literatuurstudie

## 3.1.Laboratoriumtest: eiwitelektroforese

### 3.1.1. Evidence-based laboratoriumtesten aanvragen

Uit een prospectieve studie van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg die werd uitgevoerd in de huisartspraktijk, blijken er 3 soorten redenen te zijn waarvoor labotesten worden aangevraagd. Follow-up van een chronische aandoening of behandeling bleek de voornaamste reden voor het aanvragen van laboratoriumtesten (55,5%). Voor 20% bleek dit diagnostiek te zijn en voor een overige 10% was dit in het kader van een algemene check-up of preventie. Andere redenen die een duidelijk kleinere groep vormen, waren ‘op vraag van patiënt’ (4%) of ‘op vraag van een specialist’ (0,04%).[1]

Voor het correct aanvragen van veel laboratoriumtesten ontbreken er goede richtlijnen. Indien er richtlijnen of wetenschappelijke artikels over specifieke testen bestaan, kunnen deze vaak onderling verschillen of is er geen duidelijke graad van evidentie. Het is dus niet altijd eenvoudig om op een wetenschappelijke verantwoorde manier testen aan te vragen. Vanuit deze onzekerheid wordt het aanvraaggedag vaak gekopieerd van collega’s. Dit gecombineerd met ervaringen uit de opleiding leidt tot een persoonlijk gekleurd aanvraagpatroon. Dit aanvraagpatroon blijkt niet te correleren met de recente wetenschappelijke gegevens. We kunnen besluiten dat er een grote nood is aan wetenschappelijk betrouwbare informatie die onafhankelijk is, om zo steeds meer “evidence based” te werken.[1]

### 3.1.2. Serum eiwitelektroforese (EEF)

Eiwitelektroforese is een techniek waarbij geladen moleculen worden gescheiden op basis van hun differentiële mobiliteit in een bepaalde ruimte onder aanwezigheid van een elektrisch veld.[4]

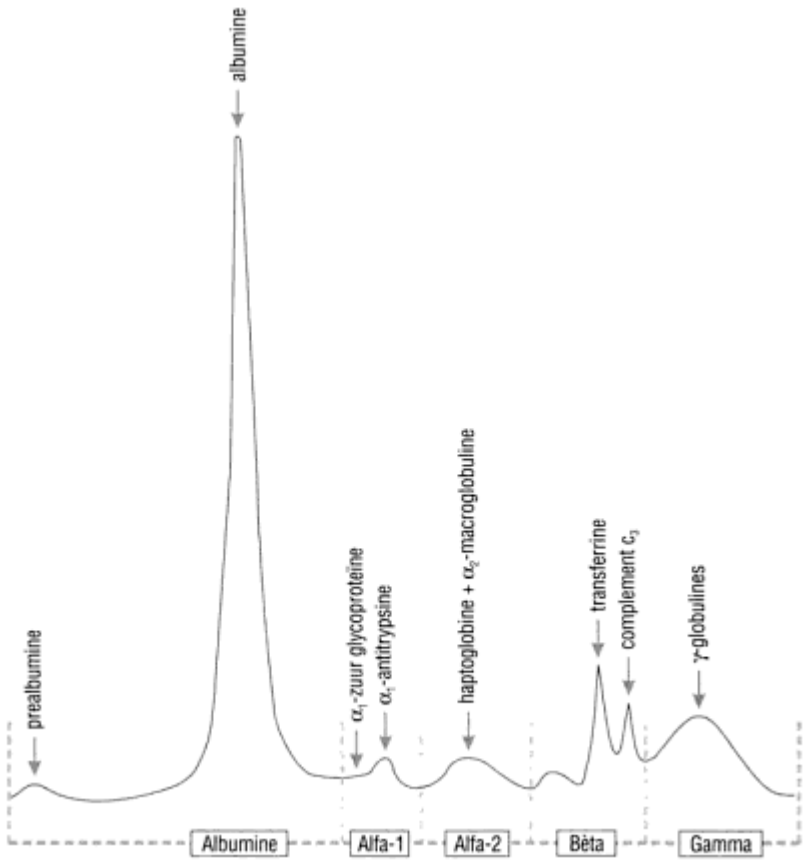
De elektroforese wordt uitgevoerd in een half vloeibare fase die 'gel' wordt genoemd. Een veel gebruikte gel hiervoor is de polyacrylamidegel en vaak wordt agarose als steunmateriaal gebruikt. Met deze techniek kan men eiwitten scheiden op basis van twee principes, met name volgens eiwitgrootte en netto eiwitlading. Deze twee principes kunnen gecombineerd worden tot een tweedimensionale eiwitelektroforese.[4]

Voor de scheiding op basis van eiwitgrootte gebruikt men de polyacrylamide-gelelektroforese (PAGE). Hierbij worden eerst de eiwitten in het mengsel gedenatureerd met een negatief geladen detergens (sodiumdodecylsulfaat, SDS). Deze techniek wordt de SDS-PAGE genoemd. Hierbij speelt de natuurlijke netto lading van het eiwit geen rol, aangezien het detergens die in overmaat gebonden is altijd zorgt voor een grote negatieve lading. Hierdoor bewegen dus alle eiwitten van de negatieve elektrode (kathode) naar de positieve elektrode (anode). De kleinste eiwitten ondergaan in het netwerk de kleinste wrijving, waardoor deze dus ook het snelst zullen migreren. Daarentegen migreren de grootste eiwitten een stuk langzamer. De eiwitten zullen dus in een bepaalde tijdsperiode migreren over een afstand die omgekeerd evenredig is aan hun moleculair gewicht.[4]

De scheiding op basis van de natuurlijke netto lading noemt men de iso-elektrisch focussing (IEF). Elk eiwit is gekarakteriseerd door een iso-elektrisch punt. Dit punt stelt de pH-waarde voor waarbij het eiwit netto geen elektrische lading draagt. Bij deze pH zijn er evenveel positieve als negatieve ladingen op het eiwit aanwezig waardoor het hierdoor niet meer beweegt in een elektrisch veld aangezien de voortstuwende kracht netto gelijk is aan nul. Voor deze techniek gebruikt met een gel waarin zich een pH-gradiënt bevindt, bijvoorbeeld een pH van 3 onder in de gel die oploopt tot bijvoorbeeld 10 bovenaan in de gel. Hierdoor zal in het mengsel elk eiwit volgens zijn eigen natuurlijke netto lading gaan bewegen naar de elektrode van de tegengestelde lading, tot op het punt waarbij het terecht komt in een gebied met dezelfde pH-waarde als het eiwit zelf. Op dit punt valt het eiwit stil aangezien er geen netto lading meer is.[4]

De technieken SDS-PAGE en IEF berusten dus op totaal andere eigenschappen van het eiwitmengsel. Door deze beiden te combineren in één analyse krijgt men een tweedimensionale gelelektroforese.

Eerst wordt IEF uitgevoerd, daarna worden de gescheiden fracties nog eens op een polyacrylamide-gel aangebracht, waardoor deze nogmaals gescheiden wordt door middel van de SDS-PAGE.[4]




Figuur 1: Normaal patroon van een eiwitelektroforese.[5]

Deze elektroforese kan worden uitgevoerd op een mengsel van serumeiwitten.
Het serumeiwit bestaat uit 2 belangrijke types eiwitten: de albumines en de globulines. Dit laatste type wordt verder onderverdeeld in alfa$_1$-globuline, alfa$_2$-globuline, beta-globuline en gamma-globuline.
De kwantitatieve variatie van een of meerdere van deze vijf fracties kan informatie opleveren over verschillende aandoeningen.[5-6]

Het serumeiwit bestaat voor 55 tot 65% uit albumine dat door de lever wordt aangemaakt. In de elektroforese is deze fractie het meest anodaal gelegen. De albuminefractie is verminderd in omstandigheden waarbij er minder productie is in de lever of als er verhoogde afbraak of verlies is van dit eiwit. Gekende omstandigheden zijn malnutritie, leverpathologie, groei of zwangerschap, nefrotisch syndroom en brandwonden.

Wanneer het niveau verhoogd is, kan dit te wijten zijn aan albumineperfusie of aan hemoconcentratie zoals bij dehydratatie.
Volledige afwezigheid van de albuminefractie is een zeer zeldzame congenitale aandoening.[5-6]

Globulines vormen een kleinere fractie (35% tot 45%) van het totaal serumeiwitgehalte. Ze zijn de belangrijkste focus in de interpretatie van de eiwitelektroforese. Deze globulines kunnen worden opgesplitst in verschillende subtypes. Deze zijn alfa$_1$-globuline (het meest anodaal gelegen van de globulines), alfa$_2$-globuline, beta-globuline en gamma-globuline (het meest kathodaal gelegen).[5-6]

De alfa-fractie

Alfa$_1$-globulinefractie bestaat uit alfa$_1$-antitrypsine, thyroidbinding globuline en transcortine. Ze komt verhoogd voor bij maligniteiten en een acuut reactief proces als een acuut fase reactant. Deze fractie kan verlaagd zijn bij een alfa$_1$-antitripsinedeficiëntie of bij een verminderde aanmaak door leverpathologie.
De alfa$_2$-globulinefractie bestaat uit ceruloplasmine, alfa$_2$-macroglobuline en haptoglobuline. Alfa$_2$-globuline is ook verhoogd bij een acute reactief proces en verlaagd bij leverpathologie.[5-6]

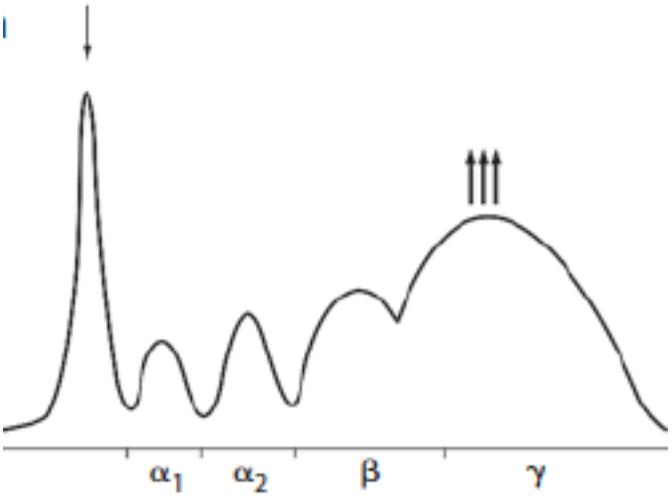
De beta-fractie

De beta$_1$-fractie bestaat vooral uit transferrine en de beta$_2$-fractie uit beta-lipoproteine. De complementeiwitten samen met IgA, IgM en soms IgG kunnen ook bij de beta-fractie gevonden worden.
Deze fractie kan verhoogd voorkomen door verhoogd transferrine (ferriprieve anemie), verhoogd C3, verhoogd polyklonaal IgA en monoklonale eiwitten. Het kan ook verlaagd zijn bij verlaagd transferrine of verlaagd complement.[5-6]

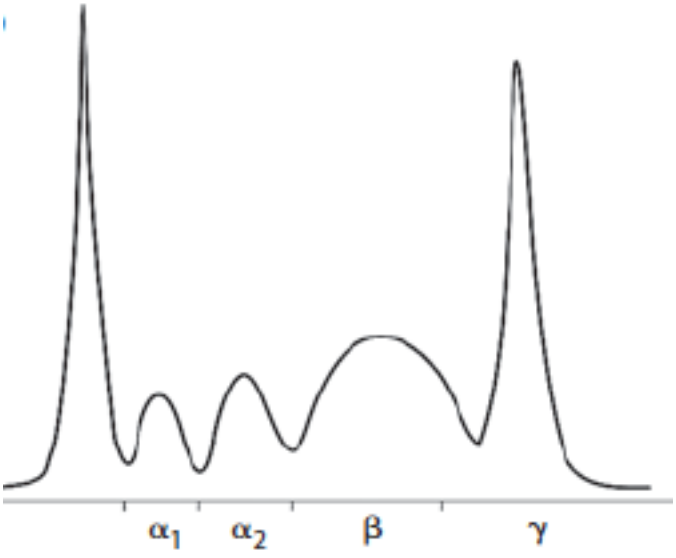
De gamma-fractie

De klinisch meest interessante fractie is de gammaregio van het serumeiwitspectrum omdat de immunoglobulines (antistoffen) naar hier migreren.
Het niveau is gedaald bij pasgeborenen (fysiologisch proces), bij immuundeficiëntie en malabsorptie.
Hypergammaglobulinemie wordt onderverdeeld in een polyklonale en monoklonale groep.
Polyklonale hypergammaglobulinemie komt vooral voor bij reactieve of inflammatoire processen die vaak geassocieerd zijn met benigne situaties zoals chronische leverpathologie, metastases van een carcinoom, (auto-)immuunziekten en AIDS. (zie figuur 2)
Monoklonale hypergammaglobulinemie (paraproteïnemie) is geassocieerd met monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS), multiple myeloom, ziekte van Waldenström,

chronische lymfatische leukemie en lymfomen. Het is aldus mogelijk om deze aandoeningen waarbij er een te veel is aan monoklonale gammaglobulines op te sporen.[5-6] (zie figuur 3)




Figuur 2: Patroon van polyklonale hypergammoglobulinemie, specifiek voor levercirrose.[7]




Figuur 3: Monoklonale gammopathie bij multiple myeloom.[7]

De belangrijkste indicatie om deze test uit te voeren is de detectie en opvolging van monoklonale proteïnen.[5-6,8-9] De verschillende pathologieën binnen de groep van de monoklonale gammopathieën worden gekenmerkt door een ongeremde monoklonale proliferatie van lymfoïde cellen die immunoglobulinen aanmaken. Deze immunoglobulines kunnen worden teruggevonden in het serum. De groep van monoklonale gammopathieën bestaat uit het multiple myeloom (ook gekend als 'ziekte van Kahler'), monoklonale gammopathie van ongekende oorsprong (MGUS), macroglobulinemie van Waldenström, primaire amyloïdose (lichteketenziekte), smoldering myeloom, solitair plasmacytoom

en de zwareketenziekte. Binnen de huisartsensetting zijn multiple myeloom en MGUS veruit het meest frequent, daarom zullen die verder kort worden besproken.[10]

Multiple myeloom is een kwaadaardige aandoening waarbij een monoklonale populatie van plasmocyten het beenmerg overwoekert en hierbij een abnormaal immunoglobuline (paraproteïne) produceert die osteolytische veranderingen induceert. De incidentie bedraagt ongeveer 5/100.000 per jaar. Dit paraproteïne dient als merker voor de ziekteactiviteit. De klinische verschijnselen kunnen onder andere anemie, pancytopenie, hypercalciëmie en renale insufficiëntie zijn. In 80% van de gevallen komen er ook skeletletsels voor (lytische laesies, diffusie osteopenie, wervelindeukingfracturen). De hoeveelheid paraproteïne bedraagt meestal meer dan 3g/dL.[5,10] Er bestaat therapie voor deze aandoening maar het is nog steeds een niet curatieve aandoening waarbij soms enkel palliatieve therapie mogelijk is. De gemiddelde overleving bedraagt 3 tot maximaal 7 jaar, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de therapiemogelijkheden.[8,10]

De benaming MGUS wordt gebruikt bij casussen waarbij er aanwezigheid is van een monoklonaal proteïne, maar geen bewijs kan worden gevonden voor multiple myeloma, Waldenström of andere monoklonale aandoeningen.[5,10] De prevalentie bedraagt 1-2% bij personen ouder dan 50 jaar en 3% bij personen boven de 70 jaar.[8,10-11] Patiënten met MGUS hebben geen lytische laesies, geen anemie, noch hypercalciëmie of renale aantasting. De concentratie van het paraproteïne is lager dan 3g/dL. Het is belangrijk te vermelden dat een MGUS bij gemiddeld 1 op 10 patiënten ooit zal evolueren naar multiple myeloom. Per jaar is het risico op progressie 1%.[8,10] Er is geen behandeling geïndiceerd voor MGUS gezien dit schadelijk kan zijn voor de patiënt en geen voordeel geeft in termen van overleving. Er is geen bewijs dat opvolging van MGUS leidt tot daling van de mortaliteit maar gezien de ernstige complicaties bij evolutie naar multipel myeloom wordt het toch aangeraden om dit regelmatig op te volgen.[8]

### 3.1.3. Evidence-based medicine: wanneer eiwitelektroforese aanvragen

De literatuur werd doorzocht op basis van het “watervalprincipe”. Er werd gezocht met de combinatie van volgende MeSH-termen: “blood protein electrophoresis”, “test-ordering”, “primary health care”, “general practitioner” en "mass screening".

Eerst werden de quaternaire bronnen onderzocht. Zoals eerder vermeld werden de afgelopen jaren door het “Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg” (KCE) en Domus Medica richtlijnen

ontwikkeld voor het rationeel aanvragen van labotesten. Beide richtlijnen werden gescreend naar wetenschappelijke evidentie rond het aanvragen van eiwit-elektroforese. Hierin werden er geen indicaties tot het aanvragen van eiwitelektroforese vermeld. Omdat we vanuit de richtlijnen geen duidelijk standpunt krijgen, is er noodzaak om verder te zoeken in de wetenschappelijke literatuur.
De tertiaire bronnen (Cochrane, Minerva, …) werden onder de loep genomen maar leverden niets bruikbaars op voor het onderzoek.
Binnen de secundaire bronnen werden wel enkele bruikbare reviews gevonden in verband met het aanvragen van eiwitelektroforese. Tot slot werden ook artikels gevonden bij de primaire bronnen.
Het is belangrijk te vermelden dat de onderzoeken die in de literatuur werden gevonden steeds werden uitgevoerd in een ziekenhuissetting. We vermoeden dus dat hierdoor de prevalentie van aandoeningen die opgespoord kunnen worden met eiwitelektroforese nog lager zal zijn in de eerste lijn.

Vooreerst wens ik uit te weiden over het voorkomen van monoklonale gammopathieën.
In Nederland werd onderzoek gevoerd naar wat de werkelijke incidentie is van monoklonale gammopathieën. Vanuit het Integraal Kankercentrum West (IKW) werd er gedurende 3 jaar (1991-1993) alle nieuwe gevonden monoklonale gammopathieën geregistreerd. Deze registratie gebeurde alleen bij patiënten die waren opgenomen in het ziekenhuis. Tijdens deze 3 jaar werden bij 1.464 patiënten een monoklonale gammopathie vastgesteld. De mediane leeftijd van deze patiënten was 72 jaar met leeftijden gaande van 16 tot 102 jaar. De incidentie van monoklonale gammopathieën was in 1992 30/100.000 (= 0,03%) inwoners en specifiek voor inwoners van 70 jaar en ouder 189/100.000 (= 0,2%).[12]

Daarnaast is het mogelijk om te berekenen hoeveel MGUS zou voorkomen in een Belgische huisartsenpraktijk. Uit de studie van Kyle et al.[11] blijkt dat de prevalentie van MGUS voor de vijftigplussers 3,2% is. Daarnaast blijkt uit gegevens van Statistiek en Economie België dat 38% van de Belgische bevolking vijftigplussers zijn. Ermee rekening houdend dat elke huisarts in België gemiddeld 1100 patiënten heeft kunnen we afleiden dat elke huisarts ongeveer 418 vijftigplussers als patiënt heeft. Gemiddeld gezien zou de prevalentie van MGUS in een huisartspraktijk dus 14 patiënten zijn. Deze waarde kan wel schommelen naargelang de gemiddelde leeftijd van patiënten in een praktijk.[13-14]

Over het nut van eiwitelektroforese als test om te screenen of om aan ‘case-finding’ te doen, zijn er slechts enkele artikels verschenen.[5-6,8-9] Deze artikels slagen er echter niet in om hierover een duidelijk standpunt in te nemen. Eén punt waarover ze het allen wel eens zijn is dat het opsporen en

opvolgen van monoklonale gammopathieën de voornaamste reden is om eiwitelektroforese aan te vragen. Van deze monoklonale gammopathieën worden quasi uitsluitend MGUS en multipel myeloom besproken, vermoedelijk omdat zij het meest frequent voorkomen binnen deze groep. Andere pathologieën zijn zeer zeldzaam zoals bijvoorbeeld de ziekte van Waldenström dat een incidentie heeft van 0,1/100.000 inwoners per jaar.[10]

We overlopen hier kort de literatuurgegevens die beschikbaar zijn omtrent screening en/of case-finding.

Hughes et al.[9] hebben bloedstalen nagekeken in een gezondheidscentrum tussen juli 2002 en juni 2003. Deze bloedstalen kwamen van patiënten die in opvolging waren bij een hematoloog of klinisch een infectie, inflammatie of leverziekte doormaakten zonder exclusie van leeftijd. Zij vonden 8339 stalen waarbij de concentratie globulines hoger lag dan 45g/l. Een aangetoonde hoge concentratie globulines (of hoog totaal eiwit) verhoogt immers de kans op het aantreffen van een paraproteïnemie. Slechts bij 72 van de 8339 stalen werden paraproteïnen ontdekt. Dit komt neer op 0,9% van de patiënten. McKenna et al.[15] hebben op 2656 bloedstalen die reeds verhoogde globulines aantoonden 15 multiple myelomen gevonden, wat 0,6% van de patiënten uitmaakt. Het is belangrijk om te melden dat in deze studies enkel een screening werd uitgevoerd op stalen die reeds een verhoogde globulineratio hadden waarbij de kans op het ontdekken van een paraproteïnemie al hoger ligt, we kunnen hier dus technisch gezien niet spreken van screening. Ten slotte nog werden er in een ziekenhuis over een tijd van 10 jaar 102.000 bloedstalen gescreend van willekeurige patiënten, waarbij er 730 paraproteïnemiën werden ontdekt hetgeen een ratio van 0,7% oplevert.[16]

A. Thakkinstian et al.[17] concluderen op basis van de hierboven vermeldde studies dat algemene screening en zelfs case-finding bij gestegen globulines of hoog totaal eiwit heel inefficiënt en duur zou zijn.

R. Beetham et al.[8] beschrijven in hun review de voor- en nadelen van systematisch screenen naar monoclonale gammopathieën middels eiwitelektroforese. Ze besluiten dat er voorlopig te weinig wetenschappelijk bewijs is om te concluderen dat systematische screening zinvol is. Zij halen volgende argumenten aan pro screenen:

Door de vroege detectie van behandelbare aandoeningen zoals multiple myeloom is het mogelijk om een lagere morbiditeit te bekomen aangezien deze diagnoses kunnen gesteld worden vooraleer er symptomen optreden zoals hypercalciëmie, nierfalen of fracturen. Daarnaast kunnen monoklonale gammopathieën aspecifieke symptomen geven die regelmatig leiden tot een significante vertraging van de diagnosestelling en de bijhorende behandeling. Je kan aldus een MGUS op het spoor komen

waarbij er evidentie is voor het opvolgen van een MGUS, waardoor bij evolutie naar een multiple myeloom sneller een specifieke behandeling kan worden opgestart.[8]

Hun argumenten die tegen screening pleiten zijn:

Bij een MGUS is het nut van behandeling niet aangetoond. Vooreerst is er geen evidentie dat een vroegtijdige behandeling de overleving verlengt. Vervolgens wanneer men een patiënt onnodig de diagnose van MGUS geeft, geeft men deze dus een 'kankerdiagnose'. Hierdoor wordt angst geïnduceerd. Als daarnaast ook bijkomende (invasieve) onderzoeken worden ingesteld, kunnen die beiden leiden tot een verminderde kwaliteit van leven. Deze kwestie kan vergeleken worden met de screening naar prostaatkanker met PSA. Tot slot zijn de kosten die geassocieerd zijn met eiwitelektroforese, radiologische en hematologische onderzoeken aanzienlijk.[8]

Uit de literatuurgegevens concludeer ik dat algemene screening niet aan te raden is aangezien de therapeutische winst ervan onvoldoende groot is. Over opportunistische case-finding in gevallen waarbij door een hoog totaal eiwit of gestegen globulines de voorkans al wat hoger ligt, bestaat er nogal wat onenigheid. Hierover is er te weinig wetenschappelijke bewijskracht om dit algemeen aan te raden maar het wordt ook niet actief afgeraden zoals dat bij screening wel het geval is.

Het aanvragen van eiwitelektroforese is echter wel gerechtvaardigd in de follow-up van MGUS en voor de diagnostiek van multipel myeloom en andere monoklonale gammopathieën. Rode vlaggen om aan deze pathologieën te denken en waarbij dus eiwitelektroforese kan aangevraagd worden staan beschreven in tabel 1.

| Tabel 1. Indicaties voor het aanvragen van eiwitelektroforese.[5] |
|---|
| Casussen verdacht voor multiple myeloma, macroglobulinemie van Waldenström, primaire amyloïdose of gerelateerde afwijkingen |
| Onverklaarbare perifere neuropathieën (niet als gevolg van diabetes mellitus, gif blootstelling, chemotherapie, …) |
| Nieuw ontstane anemie geassocieerd met renaal falen of renale insufficiëntie en botpijn |
| Rugpijn waarbij multiple myeloom verdacht is |
| Hypercalciëmie toegeschreven aan mogelijke maligniteiten ('B-symptomen'; geassocieerd gewichtsverlies, vermoeidheid, botpijn, abnormale bloedingen) |
| Rouleauxformaties op perifere bloeduitstrijkjes |
| Onverklaarbare pathologische fracturen of lytische laesies op radiologie |
| Bence Jones proteïnurie |

## 3.2.Literatuuronderzoek met oog op interventiemethodiek

Voor het bepalen van de interventiestrategie voor deze studie werd een beperkte literatuurstudie uitgevoerd. Er werd nagegaan welke soort interventies het meeste impact hebben op het aanvraaggedrag van een arts. In een review van 49 studies komt als conclusie naar voor dat een interventie voor verandering in het aanvraagpatroon sterker is naarmate er ingewerkt wordt op meer gedragsfactoren.[18]

Van de interventiestudies waarbij gedragsverandering werd beoogd en slechts één gedragsfactor werd beïnvloed, werd succesvolle verandering gezien bij 62% van de studies. Als er bij de interventiestudies meer dan één gedragsfactor werd beïnvloed, kon een succesratio van 86% worden genoteerd. Voorbeelden van deze gedragsfactoren zijn kennis en attitude van de arts.[18]

# 4. Praktijkproject

## 4.1.Inleiding

Via dit praktijkproject werd er geprobeerd om met behulp van een interventie het aanvraaggedrag van eiwitelektroforese kwantitatief en kwalitatief te wijzigen. Het aanvraaggedrag werd eerst tijdens een voormeting in kaart gebracht voor de twee praktijken. Hierna vond er een interventie plaats in beide praktijken. Deze interventie bestond uit twee delen: feedback en educatie. Voor de educatie werd er gebruik gemaakt van de informatie die werd gewonnen uit het literatuuronderzoek. De gegevens uit de voormeting werden gebruikt om feedback te geven.

Er werd voor deze retrospectieve studie een aanvraag ingediend bij de ethisch commissie. Deze werd goedgekeurd op 25 juni 2014. (zie bijlage 1)

## 4.2.Methode

### 4.2.1. Voormeting

Er werd voor een periode van 2 maanden nagegaan bij welk percentage van de bloednames eiwitelektroforese mee werd aangevraagd. Deze gegevens werden opgevraagd bij de laboratoria waarmee de desbetreffende praktijken samenwerken.

De voormeting werd uitgevoerd in twee verschillende praktijken. De eerste praktijk is gelegen in Blanden (Oud-Heverlee), dichtbij Leuven en bestaat uit een groepspraktijk met twee vaste artsen en een HAIO (huisarts-in-opleiding). De tweede praktijk is gelegen in Lendelede, een dorp in het zuiden van West-Vlaanderen. Ook deze praktijk is een groepspraktijk met drie vaste artsen en een HAIO. Op één arts na, studeerden alle artsen af aan de katholieke universiteit van Leuven. De andere arts studeerde af aan de universiteit van Gent. De leeftijd varieert tussen 27 en 58 jaar.
De laboratoria waarmee samengewerkt werd, zijn voor de praktijk in Blanden het MCH uit Leuven, voor de praktijk in Lendelede het labo Bruyland te Kortrijk.

De gegevens werden retrospectief opgevraagd. Hierbij werden enkel de cijfers van de vaste artsen en niet van de HAIO in rekening gebracht. We wilden namelijk het aanvraaggedrag van de reeds afgestudeerde artsen onder de loep nemen.
In de eerste praktijk werd de voormeting gedaan gedurende de volledige maanden september en oktober van het jaar 2013. In de tweede praktijk werd deze voormeting gedaan tijdens de maanden oktober en november van 2013. Precies één jaar later werd de nameting uitgevoerd in precies dezelfde periode. Het was praktisch niet mogelijk om het onderzoek in beide praktijken tijdens dezelfde maanden te doen.

Het aantal laboratoriumtesten waarbij eiwitelektroforese werd aangevraagd werd vergeleken met het totaal aantal aangevraagde laboratoriumtesten. Hierbij werden alle aanvragen van louter INR-controle of anatoompathologische of urineonderzoeken geëxcludeerd. Alle gegevens zijn anoniem en enkel de hoeveelheid aangevraagde testen werden gegeven zonder rekening te houden met het resultaat.

Om de resultaten van de artsen van beide praktijken te kunnen vergelijken met die van artsen in de omgeving werd er voor eenzelfde periode in beide laboratoria ook de gegevens opgevraagd van alle artsen die met deze specifieke laboratoria werken.
Bij het MCH laboratorium in Leuven werden deze waardes voor de maanden september en oktober 2013 opgevraagd. Voor het laboratorium Bruyland te Kortrijk werden de maanden oktober en november 2013 bekeken. De verhouding van het aantal testen waarbij een eiwitelektroforese werd aangevraagd op het totaal aantal aanvragen werd in kaart gebracht (in %).

### 4.2.2. Interventie

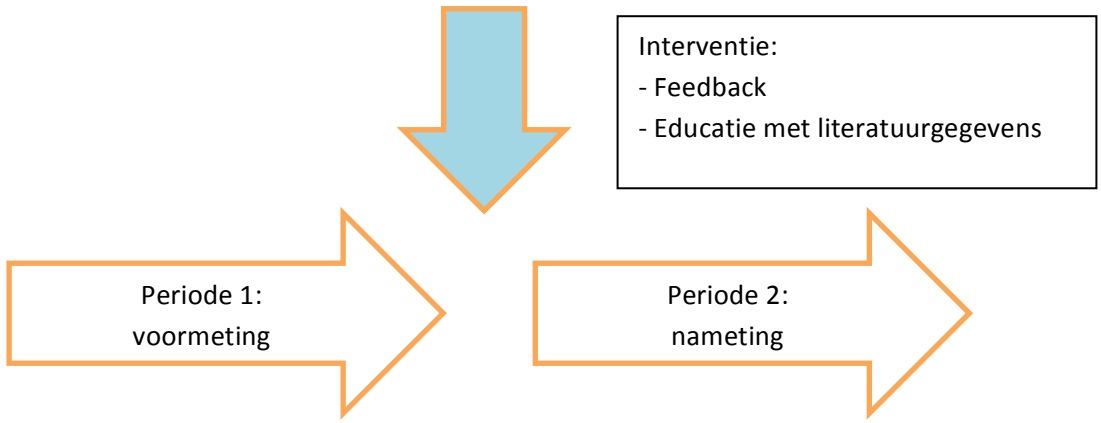
Na de voormeting werd er een interventie uitgevoerd. Deze interventie bestond uit twee delen.
Het eerste deel van de interventie bestond uit het geven van feedback. Hierbij werden de artsen geconfronteerd met hun aanvraaggedrag. Voor deze feedback werd er gebruik gemaakt van de resultaten uit de voormeting. Het persoonlijk aanvraaggedrag werd apart geëvalueerd en vergeleken met dat van de artsen uit dezelfde regio.

Daarnaast werden de artsen geëduceerd. Alle informatie die bekomen was uit de literatuurstudie werd overzichtelijk en verstaanbaar voorgesteld aan de hand van een PowerPoint-presentatie. (zie bijlage 2)
In de eerste praktijk werd hiervoor tijd gemaakt tijdens een korte patiëntenbespreking. Hier werd de interventie gehouden in februari 2014, drie maanden na de voormeting. In de tweede praktijk werd de wekelijkse vergadering volledig voorbehouden voor de interventie. Hier gebeurde de interventie wegens wisseling van HAIO slechts een maand voor de nameting, dus in september 2014.

Na deze interventie werd er in beide praktijken aan de artsen meegedeeld dat er een nameting zou plaatsvinden, exact 1 jaar na de voormeting.

### 4.2.3. Nameting

Voor deze nameting werden opnieuw de resultaten van de aangevraagde labo's over een periode van twee maand opgevraagd. Voor de eerste praktijk betrof dit de maanden september en oktober in 2014. Voor de tweede praktijk was dit oktober en november 2014.




| | Praktijk 1 | Praktijk 2 |
|---|---|---|
| Voormeting: periode 1 | September – oktober 2013 | Oktober – november 2013 |
| Interventie | Februari 2014 | September 2014 |
| Nameting: periode 2 | September – oktober 2014 | Oktober – november 2014 |

Figuur 4 en tabel 2: Schematische weergave van de opstelling van het onderzoek.

## 4.3.Resultaten

### 4.3.1. Voormeting

In de eerste praktijk werden er 137 aanvragen voor eiwitelektroforese geteld op een totaal van 520 aanvragen. Dit komt dus neer op 26,34% van de aanvragen.

In de tweede praktijk werden er in dezelfde tijdspanne 19 van de 487 labo-aanvragen genoteerd waarbij eiwitelektroforese werd bepaald, wat 3,90% van de aanvragen betekent.

Bij het MCH laboratorium in Leuven, werden er door 1214 artsen minstens 1 labo aangevraagd gedurende deze 2 maanden. Deze artsen hebben samen 53826 labo-aanvragen gedaan, waarvan 3522 met eiwit-elektroforese. Dit betekent dat er bij 6,54% van de aanvragen een EEF werd uitgevoerd.
In het laboratorium Bruyland te Kortrijk werd er bij 13,63% van de laboratoriumaanvragen eiwitelektroforese aangevraagd.

### 4.3.2. Interventie

De gegevens van de voormeting werden uitvoerig besproken in beide praktijken.
Tijdens de interventiemomenten in de beide praktijken werden een aantal redenen specifiek aangehaald waarom eiwit-elektroforese aan te vragen.
Vooreerst was er de angst om een diagnose te missen binnen de groep van de monoklonale hypergammaglobulinopathieën. Men wou zeker tijdig een MGUS op het spoor komen zodat deze dan verder kon opgevolgd worden. Wanneer patiënten vage klachten hadden zoals vermoeidheid werd nogal snel ook eiwitelektroforese aangevraagd om deze groep diagnoses niet te missen.
Een andere reden was simpelweg omdat de oudere collega dit vaak aanvroeg en dat deze gewoonte wat mee was overgenomen.
Het gemis aan duidelijke, toegankelijke richtlijnen werd aangehaald als een oorzaak van onzekerheid rond het al dan niet aanvragen waardoor het vaak toch gedaan werd.
Tot slot was het toch opvallend dat er werd toegegeven dat er niet altijd naar het resultaat gekeken werd aangezien de interpretatie ervan niet goed gekend is.

De bereidheid tot verandering was verschillend in beide praktijken. In de eerste praktijk werd al snel duidelijk dat er veel tegenstand was voor een interventie waarmee een verandering van het frequent aanvraaggedrag werd beoogd. Hier was de hoofdreden angst om iets te missen. Na het uitvoerig bespreken van de literatuurgegevens werd er toch een besluit genomen om dit project een kans te geven.
In de tweede praktijk werd er enthousiast gereageerd en snel tot een overeenkomst gekomen om rekening te houden met de literatuurgegevens. Zo werd bijvoorbeeld deze test verwijderd uit het elektronisch laboratoriumaanvraagformulier dat als standaard gebruikt werd voor de GMD+-screening en dus jaarlijks bij deze populatie werd uitgevoerd.

### 4.3.3. Nameting

In de eerste praktijk werden er tijdens de maanden september en oktober 2014 109 aanvragen voor eiwitelektroforese gedaan op een totaal van 530 aanvragen, wat neerkomt op een 20,56%. Uit deze gegevens kan men een absolute daling optekenen van 5,78%.

In de tweede praktijk was er ook een daling te merken in de nameting. Hier werden in oktober en november 2014 nog 4 aanvragen geteld op een totaal van 637 laboratoriumaanvragen. Dit is nog slechts 0,62% van de aanvragen. De absolute daling komt hierbij neer op 3,28%.

| | Voormeting | Nameting | Voormeting versus nameting | |
|---|---|---|---|---|
| Praktijk 1 | | | Absoluut verschil | Relatief verschil |
| Totaal aantal labo-aanvragen | 520 | 530 | | |
| Aanvragen met EEF | 137 | 109 | | |
| | 26,34% | 20,56% | 5,78% | 21,9% |
| | | | | |
| Regio 1 | 6,54% | | | |
| | | | | |
| Praktijk 2 | | | | |
| Totaal aantal labo-aanvragen | 487 | 637 | | |
| Aanvragen met EEF | 19 | 4 | | |
| | 3,9% | 0,62% | 3,28% | 84,1% |
| | | | | |
| Regio 2 | 13,63% | | | |

Tabel 3: Resultaten van onderzoeksperiode 1 en 2.

## 4.4. Discussie

Ten eerste is het belangrijk om te vermelden dat er voor het praktijkproject enkel een kwantitatieve meting werd uitgevoerd en geen kwalitatieve meting. Dit wil zeggen dat er enkel werd bekeken hoeveel keer deze test werd aangevraagd. Er werd dus geen rekening gehouden met de klinische context waardoor er geen kwalitatief oordeel kon geveld worden. Omwille van de anonimiteit van de gegevens werden aanvragen die terecht waren aangevraagd niet uitgesloten. Maar de aantal testen die hiervoor zouden moeten aangevraagd worden, zullen waarschijnlijk beperkt zijn.

Als we de aantal aangevraagde testen vergelijken met het voorkomen van monoklonale gammopathieën, dan kan het niet anders dan dat er veel testen zonder gegronde reden werden aangevraagd. Uit de literatuurstudie bleek dat de incidentie van MGUS en monoklonale gammopathieën beperkt is in de algemene populatie. Monoklonale gammopathieën werden in Nederland (1992) teruggevonden bij 30/100.000 (= 0,03%) inwoners en bij inwoners van 70 jaar en ouder was dit 189/100.000 (= 0,2%).[12] De incidentie van MGUS ligt rond 1-2% bij personen ouder dan 50 jaar en 3% bij personen ouder dan 70 jaar.[8] Hieruit kunnen we afleiden dat het merendeel van de aanvragen waarschijnlijk ongegrond waren.

Ten tweede was er reeds bij de voormeting een duidelijk verschil te merken tussen beide praktijken. Praktijk 1 heeft een beduidend hogere aanvraagratio dan praktijk 2. Het is opvallend dat er in deze praktijk ook veel meer werd aangevraagd in vergelijking met de artsen uit de regio. Ook was er duidelijk meer weerstand in praktijk 1 om het aanvraaggedrag te wijzigen. Mogelijks is dit ook de reden waarom in deze praktijk eiwitelektroforese voorkomt in zo'n hoog percentage van de

aanvragen. Dit blijft ook duidelijk in de resultaten van de nameting. Hierdoor kan er worden vermoed dat er, ondanks theorieën over wat de beste manier is om aanvraaggedrag te veranderen, vooral ook een gemotiveerd testpubliek moet zijn. Hoe dit probleem het beste kan worden aangepast, is een onderwerp voor een volgend onderzoek.

Als we het gemiddeld procentueel aanvraaggedrag van de artsen uit de beide regio's vergelijken, valt het op dat er minder eiwitelektroforese wordt aangevraagd in de regio van Leuven dan in de regio Zuid-West-Vlaanderen. Mogelijks heeft dit te maken met de nabijheid van een universitair centrum waardoor artsen hier meer evidence-based werken.

Gezien de interventie van educatie en feedback gecombineerd werd, is het niet mogelijk om van deze twee afzonderlijk te bepalen hoeveel effect ze hebben teweeg gebracht. Gezien de beperkte grootte van de opzet van deze studie was het ook niet mogelijk om deze interventie op te splitsen en nog wetenschappelijk correcte resultaten te bekomen.

Daarnaast is het al bij het begin van dit onderzoek duidelijk te merken dat er geen duidelijkheid is bij de artsen over het correct aanvragen van laboratoriumtesten. Dit werd reeds onderzocht in het KCE rapport. Hieruit bleek dat er nood is aan onafhankelijke en wetenschappelijk correcte aanbevelingen.[1]
Gezien er geen richtlijnen over dit onderwerp bestaan, bestond de educatie uit een aantal gegevens van de literatuurstudie. Dit geeft een minder sterke uitgangspositie bij de educatie aan de artsen. Hierdoor was het niet mogelijk om een scherp afgelijnd beleid voorop te stellen. We kunnen wel besluiten dat ondanks het ontbreken van een duidelijke conclusie, de meeste artikels min of meer in dezelfde lijn liggen. Hierdoor was het mogelijk om toch een samenhangend geheel te brengen. Gedurende het interventiemoment in beide praktijken was het duidelijk dat er toch nog een akkoord moest plaatsvinden over de afspraken wanneer deze test kon aangevraagd worden. We kunnen besluiten dat een eenduidige richtlijn over dit onderwerp nodig is en dat dit het onderzoek ook beter had kunnen maken.

Gezien de feedback in twee verschillende praktijken werd gegeven zonder vast patroon is er een kans dat de informatie op een andere manier werd gegeven en hierdoor een ander effect werd gecreëerd. De educatie werd op verschillende momenten gehouden in beide praktijken. Om hierin zoveel mogelijk eenheid te scheppen werd de educatie gebaseerd op een vaste PowerPoint. Er kan echter niet vermeden worden dat deze informatie op een andere manier werd overgebracht.

Vervolgens was er een verschil in het verloop van het onderzoek in beide praktijken. In de eerste praktijk was er een duidelijke pauze tussen de interventie en de nameting. Ook werd er door verandering van de onderzoeksleider en vakantieperiodes de laatste maanden hier niet meer over gesproken.
In praktijk 2 was de tijd tussen interventie en nameting zeer kort wegens tijdgebrek. Hierdoor lag de discussie nog vers in het geheugen, waardoor er ook betere resultaten konden worden geboekt in praktijk 2. Tenslotte was in de eerste praktijk de onderzoeksleider ook niet meer aanwezig bij de nameting. Ook dit kan een verschil geven in de resultaten.

Er moet ook rekening gehouden worden met het feit dat de graad van verandering in de beide praktijken mogelijks ook te wijten is aan een Hawthorne-effect. De artsen zijn er zich immers bewust van dat hun aanvraaggedrag gedurende deze periode van dichtbij zou worden opgevolgd. Hierdoor zijn ze mogelijks een stuk bewuster omgegaan met het aanvragen van eiwitelektroforese. Om deze factor te corrigeren had er op het einde van dit praktijkproject nog een nieuwe meting kunnen plaatsvinden zonder dat de artsen hiervan op de hoogte waren.

Binnen dezelfde praktijk zijn er mogelijks artsen die een hoger aanvraagpercentage van eiwitelektroforese hebben dan de andere artsen. Als tijdens de twee registratiemaanden deze artsen een hoger aantal laboaanvragen deden dan representatief zou zijn over een heel jaar, kan dit ook tot bias leiden. Hierbij aansluitend dient vermeld te worden dat er geen rekening gehouden werd met vakantiemomenten of vrije dagen.

# 5. Besluit

Uit het literatuuronderzoek kunnen we besluiten dat eiwitelektroforese geen plaats heeft in het systematisch screenen van asymptomatische patiënten. In specifieke case-finding kan het wel worden toegepast in gevallen waarbij het beeld doet denken aan een mogelijke diagnose van een monoklonale gammopathie. Eens de diagnose van MGUS wordt gesteld is het wel aangewezen om eiwitelektroforese aan te vragen om tijdig de evolutie naar een multipel myeloom op te sporen.

Uit het onderzoek dat werd uitgevoerd in beide praktijken, kunnen we besluiten dat er voornamelijk in de eerste praktijk te veel eiwitelektroforese werd aangevraagd. De meest opgegeven reden hiervoor was de angst om belangrijke pathologieën te missen.

Daarnaast kunnen we stellen dat er nood is aan bijkomend kwalitatief onderzoek om informatie te verkrijgen over de indicaties tot het aanvragen van eiwitelektroforese. Eenduidige richtlijnen zouden dan kunnen worden opgesteld zodat het duidelijker is wanneer de huisarts deze test kan en zelfs moet aanvragen.

Ten slotte kan vermeld worden dat bij een interventie die erop gericht is om artsen bij te sturen tot een rationeel aanvraaggedrag, motivatie van de betrokken artsen van vitaal belang is. Indien er geen wil naar verandering is vanuit de arts wordt het moeilijker om enig succes te boeken.

# 6. Bronnen


1. De Sutter A, Van den Bruel A, Devriese S, et al. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 59A (D/200610.273/24).
2. Avonts M, Cloetens H, Leyns C et al. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen Deel 1 Huisarts Nu 2011; 40 (2): S89.
3. Riziv. Klinische Biologie. Rationeel voorschrijven van testen. Sensibiliseringscampagne voor de voorschrijvers 2011.
4. Frans C. Schuit. Medische biochemie. Bohn Stafleu van Loghum, 2000
5. O'Connell et al. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis, Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. American Family Physician, Jan 1, 2005, Vol.71(1), p.105
6. Bossuyt X, Boeynaems JM. Wegwijzer in laboratoriumdiagnose. Leuven/Apeldoorn: Garant 2001.
7. Stephan R., Vavricka, Emanuel Burri, Christoph Beglinger, Lukas Degen, Michael Manz. Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. Digestion 2009;79:203–210
8. Beetham R, Howie N, Soutar R. Can opportunistic case-finding of paraproteins be clinically justified? Ann Clin Biochem. 2005;42:245–53.
9. Hughes M, Davidson DF, McColl M. Outcomes of discretionary laboratory testing of serum protein electrophoresis. Ann Clin Biochem. 2006;43:372–4.
10. Marc Boogaerts, Klinische hematologie. Lannoo Campus. 2010
11. Kyle RA, Therneu TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. New Engl J Med 2002; 346: 564–9
12. C.G.Schaar, F.Ong, S.Snijder et al. De kans op de ziekte van Kahler (multipel myeloom) bij patiënten met een paraproteïnemie: myeloomrisicoscore, ontwikkeld in de regio van het Integraal Kankercentrum West. Ned Tijdschr Geneeskd 1998 11 juli;142(28) 1591-1595
13. http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/bevolking/structuur/leeftijdgeslacht/belgie/
14. Schoenmakers et al., 'De Vlaamse huisarts anno 2013: op kruissnelheid naar verandering'. Belgisch Tijdschrift Geneeskunde 2014, 70, nr. 12, p 657-665.
15. McKenna P, Dewar M, Tiplady C, Jones K. Should the laboratory initiate requests for myeloma screening? Clin Chim Acta. 2005;355:S287.
16. Malacrida V, De Francesco D, Banfi G, Porta FA, Riches PG. Laboratory investigation of monoclonal gammopathy during 10 years of screening in a general hospital. J Clin Pathol. 1987;40:793–7.

17. Ammarin Thakkinstian, Huy Tran et al. A Clinical Decision Rule to Aid Ordering of Serum and Urine Protein Electrophoresis for Case-Finding of Paraproteins in Hospitalized Inpatients. J Gen Intern Med. 2008 Oct; 23(10): 1688–1692.
18. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L et al. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests. A new conceptual framework. Jama 1998; 280: 2020-2027.

# 7. Bijlage

Bijlage 1. Goedkeuring Commissie Medisch Ethiek.

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 ML10695
LEUVEN, 25 juni 2014

**Het nut van eiwitelektroforese in de huisartsenpraktijk. Een praktijkverbeterend project.**

**S56817**

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 Prof. Van Krunkelsven
Cc Student Spillebeen Else

Cc Mevr. An Stockmans, Administratieve coordinator ICHO vzw

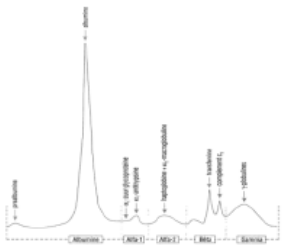
SECRETARIAAT:
Tel +32 16 34 86 00 Fax +32 16 34 86 01 ec@uzleuven.be ec-submission@uzleuven.be www.uzleuven.be/ec

Bijlage 2. PowerPoint die werd voorgesteld als interventie in beide praktijken.

# EIWITELEKTROFORESE

Else Spillebeen

## Eiwitelektroforese



## Albumine-fractie

- >50% componenten van serumeiwit
  - aangemaakt door de lever
  - meest anodaal gelegen.
- Verminderd:
  - minder productie is in de lever of als er verhoogde afbraak of verlies is van dit eiwit. (malnutritie, leverpathologie, groei of zwangerschap, nefrotisch syndroom, brandwonden)
- Verhoogd:
  - meestal te wijten aan hemoconcentratie (dehydratatie of albumineperfusie)
- Volledige afwezigheid:
  - zeer zeldzame congenitale aandoening

## Globulines

- Ze zijn de belangrijkste focus in de interpretatie van de eiwitelektroforese
- verschillende subtypes
  - $alfa_1$-globuline (meest anodaal gelegen)
  - $alfa_2$-globuline
  - beta-globuline
  - gamma-globuline (meest kathodaal gelegen)

## Alfa-fractie

- $Alfa_1$-globulinefractie
  - alfa1-antitrypsine, thyroidbinding globuline en transcortine
  - Verhoogd:
    - maligniteiten en acute reactief proces als acute fase reactant
  - Verlaagd:
    - alfa1-antitrypsinedeficiëntie of verminderde aanmaak door leverpathologie.
- De $alfa_2$-globulinefractie
  - ceruloplasmine, $alfa_2$-macroglobuline en haptoglobuline
  - Verhoogd:
    - acute reactief proces
  - Verlaagd:
    - leverpathologie

## Beta-fractie

- $beta_1$-fractie
  - transferrine
- $beta_2$-fractie
  - beta-lipoproteine
- complementeiwitten samen met IgA, IgM en soms IgG
- Verhoogd:
  - verhoogd transferrine (ferriprieve anemie), verhoogd C3, verhoogd polyklonaal IgA en monoklonale eiwitten
- Verlaagd:
  - verlaagd transferrine of verlaagd complement

## Gamma-fractie

- Klinisch meest interessante fractie: immunoglobulines (antistoffen) migreren naar hier.
- Verlaagd:
  - pasgeborenen (fysiologisch proces), bij immuundeficiëntie en malabsorptie
- Verhoogd: 3 groepen
  - Polyklonale hypergammaglobulinemie
    - chronische leverpathologie, auto-immuunziekten, metastase van een carcinoom en AIDS.
  - Oligoklonale gammopathieën
    - reactieve of inflammatoire processen zoals (auto-)immuunziekten.
  - Monoklonale hypergammaglobulinemie (paraproteinemie)
    - monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS), multiple myeloom, ziekte van Waldenström, chronische lymfatische leukemie en lymfomen

## Indicaties

- De belangrijkste indicatie:
  - detectie en opvolging van monoklonale proteïnen
- Extra 'rode vlag' situaties
  - Casussen verdacht voor multiple myeloma, macroglobulinemie van Waldenström, primaire amyloïdosis of gerelateerde afwijkingen
  - Onverklaarbare perifere neuropathiën (niet als gevolg van diabetes mellitus, gif blootstelling, chemotherapie, ...)
  - Nieuw ontstane anemie geassocieerd met renaal falen of renale insufficiëntie en botpijn
  - Rugpijn waarbij er verdenking is van multiple myeloma
  - Hypercalcemie toegeschreven aan mogelijke maligniteiten ('B-symptomen'; geassocieerd gewichtsverlies, vermoeidheid, botpijn, abnormale bloedingen)
  - Rouleauxformaties op perifere bloedutstrijkjes
  - Onverklaarbare pathologische fracturen of lytische laesies op radiologie
  - Bence Jones proteïnurie

## Monoklonale gammopathieën

- ongeremde monoklonale proliferatie van lymfoïde cellen die immunoglobulinen aanmaken
- abnormale proliferatie van B-cellen: oorzaak aanmaak van monoklonaal immunoglobuline
- Pathologieën
  - multiple myeloom = 'ziekte van Kahler'
  - monoklonale gammopathie van ongekende oorsprong (MGUS)
  - macroglobulinemie van Waldenström
  - primaire amyloïdosis (lichteketenziekte)
  - smoldering myeloom
  - solitair plasmacytoom
  - zwareketenziekte

## Multiple Myeloom

- kwaadaardige aandoening
- Incidentie: 5/100.000 per jaar
- Klinische verschijnselen kunnen onder andere anemie, pancytopenie, hypercalciëmie en renale insufficiëntie zijn. In 80% van de gevallen komen er ook gevallen van skeletletsels voor (lytische laesies, diffusie osteopenie, wervelindeukingfracturen).
- Er bestaat therapie voor deze aandoening maar het is nog steeds een niet curabele aandoening, waarbij soms enkel palliatieve therapie mogelijk is.
- De gemiddelde overleving bedraagt 3 tot maximaal 7 jaar, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de therapiemogelijkheden.

## MGUS

- aanwezigheid is van een monoklonaal proteïne
- geen diagnose van multiple myeloma, Waldenström of andere monoklonale aandoeningen
- De prevalentie bedraagt 1-2% bij personen ouder dan 50 jaar en 3% bij personen boven de 70 jaar
- Patiënten met MGUS hebben geen lytische laesies, geen anemie, noch hypercalcemie of renale aantasting.
- gemiddeld 1 op 10 patiënten evolueert naar multiple myeloom.
- Risico op progressie naar multiple myeloom bedraagt 1% per jaar
- behandeling met chemostatica = beroepsfout
- opvolging voor omschakeling naar multiple myeloom

## Onderzoeken

- Onderzoek 1
  - 8339 stalen gezondheidsoentrum: globulines meer dan 45g/l
  - slechts 72 paraproteïnen = 0,9%
- Onderzoek 2
  - 10 jaar in ziekenhuis 102.000 bloedstalen willekeurige patiënten
  - 730 paraproteinemiën = 0,7%
- Onderzoek 3
  - 2656 bloedstalen met reeds verhoogde globuline
  - 15 multiple myeloom = 0,6%
- België: incidentie van multiple myeloom en immunoproliferatieve ziekten
  - 6,6 gevallen per 100 000 bedragen

## Pro Screening

- vroege detectie: bv multiple myeloom
  - verminderde morbiditeit nastreven
  - diagnoses stellen vooraleer er symptomen hypercalcemie, nierfalen of fracturen.
  - Monoklonale gammopathieën: aspecifieke symptomen =>significante vertraging diagnose en behandeling.
  - Wetenschappelijke evidentie: opvolgen MGUS

## Contra screening

- Nut behandeling MGUS: niet aangetoond
  - Geen evidentie: vroegtijdige behandeling de overleving verlengt.
- Onnodig diagnose van MGUS = 'kankerdiagnose' => angst, (invasieve) onderzoeken = verminderde levenskwaliteit
  = prostaatkanker via PSA
- Financieel plaatje
  - eiwitelektroforese, radiologische en hematologische onderzoeken