

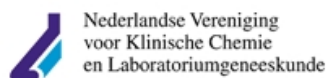
# LEIDRAAD VOOR IMPLEMENTATIE EN UITVOERING VAN REFLECTEREND TESTEN IN DE TWEEDE LIJN

## INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

## FINANCIERING

De leidraad werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten



## Colofon

LEIDRAAD VOOR IMPLEMENTATIE EN UITVOERING VAN REFLECTEREND TESTEN IN DE TWEEDE LIJN  
©2020

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde  
Catharijnesingel 49A  
3511 GC Utrecht  
E-mail: [buro@nvkc.nl](mailto:buro@nvkc.nl)  
Website: <http://www.nvkc.nl/>

Alle rechten voorbehouden. De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVKC. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVKC aanvragen. Adres: zie boven.

## Inhoudsopgave

Verantwoording	4
Samenstelling werkgroep	4
Belangenverklaringen	4
Inleiding	5
Algemene toelichting	5
Wat wordt verstaan onder reflecterend testen?	6
Doelstelling reflecterend testen en leidraad	6
<u>Hoofdstuk 1: Achtergrond</u>	7
Behoeftte aan ondersteuning bij interpretatie van laboratoriumuitslagen	7
Toegevoegde waarde van reflecterend testen	8
Meningen van artsen en patiënten over reflecterend testen	9
Toevoegen van commentaar	10
<u>Hoofdstuk 2: Inventarisatie van behoefte aan reflecterend testen</u>	11
Inleiding	11
Methode van inventarisatie	11
Resultaten	11
Samenvatting	14
Aanbeveling	14
<u>Hoofdstuk 3: Indicatiestellingen voor reflecterend testen (inclusief aanvullend onderzoek en onderbouwd interpretatief commentaar)</u>	15
Inleiding	15
Gevalideerde voorbeelden	16
Algemene chemie	16
Hematologie	20
Endocrinologie	25
Allergologie	26
Welke testen c.q. testuitslagen komen in aanmerking voor reflecterend testen?	26
<u>Hoofdstuk 4: Manieren van uitvoering reflecterend testen</u>	28
Selectie van rapporten	28
Automatisch toevoegen van testen – reflex testen	28
Automatisch toevoegen van commentaar	29
Vergelijking reflex- en reflecterend testen	29
Reflecterend testen – automatisering	30

LIS-toepassing	30
Software applicaties op het gebied van beslissingsondersteuning	30
Samenvatting	33
Aanbeveling	33
<u>Hoofdstuk 5: Juridisch kader omtrent reflecterend testen</u>	34
Algemene toelichting	34
In welke gevallen is er expliciete toestemming van de patiënt noodzakelijk?	35
Wat valt niet onder reflecterend testen?	35
Samenvatting	36
Aanbeveling	37
<u>Hoofdstuk 6: Kosten en baten van reflecterend testen</u>	38
Kosten-batenanalyse voor het laboratorium	38
Kosten-batenanalyse voor de aanvrager/patiënt	39
Samenvatting	41
Aanbeveling	41
<u>Hoofdstuk 7: Implementatie reflecterend testen</u>	42
Wat heeft een vakgroep nodig alvorens te besluiten om reflecterend testen structureel aan aanvragers aan te gaan bieden?	42
Welke uitgangspunten dient de vakgroep vast te stellen bij de start van implementatie?	42
Hoe kan een vakgroep praktisch te werk gaan bij de implementatie van reflecterend testen?	43
Samenvatting	43
Discussie en aanbevelingen	45
Kennishiaten	47
Kosten-batenanalyse	47
Beslissingsondersteunende software	47
Referenties	48
<u>Bijlage 1: Inventarisatie van behoefte aan reflecterend testen</u>	52
<u>Bijlage 2: Juridisch kader omtrent reflecterend testen</u>	55
<u>Bijlage 3: Kosten en baten van reflecterend testen</u>	60

## **Verantwoording**

Het initiatief van deze leidraad ligt bij de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). Voor het opstellen van deze leidraad is eind 2017 een werkgroep ingesteld. De werkgroepleden zijn door de NVKC gemandateerd voor deelname. De leidraad is opgesteld onder verantwoordelijkheid van Cluster Kwaliteit van de NVKC en geautoriseerd door het bestuur van de NVKC.

### **Samenstelling werkgroep**

Dr. A.P. van Rossum, laboratoriumspecialist klinische chemie, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda (tot april 2019 Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag) (voorzitter)

Dr. W.P.H.G. Verboeket-van de Venne, wetenschappelijk onderzoeker klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen (secretaris)

Dr. D.L. Bakkeren, laboratoriumspecialist klinische chemie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven, Eindhoven

Dr.ir. R.L.J.M. Herpers, laboratoriumspecialist klinische chemie, Bernhoven, Uden

Dr. R.M.J. Hoedemakers, laboratoriumspecialist klinische chemie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Dr. drs. W.P. Oosterhuis, arts klinische chemie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen, Sittard-Geleen

Dr. H. de Waard, laboratoriumspecialist klinische chemie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

### **Belangenverklaringen**

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de leidraad (Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling, opgesteld door KNAW, KNMG, GR, CBO, NHG en OMS, versie januari 2012). Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. Er zijn geen conflicterende belangen gerapporteerd.

## Inleiding

### Algemene toelichting

Consultverlening heeft geleidelijk een steeds belangrijkere plaats ingenomen in de klinische chemie. Met name de toename van het aantal verschillende testen en de complexiteit van de laboratoriumdiagnostiek speelt daarbij een belangrijke rol. In het verleden waren schaalvergroting en nadruk op het analytische proces met een snelle responstijd onderwerpen die veel aandacht opeisten. Vanuit de kliniek blijkt echter een sterke behoefte aan ondersteuning van het klinische proces en consultverlening door het laboratorium. Dit werd nadrukkelijk door sommigen gezien als een uitdaging voor een betere integratie van de kliniek en het laboratorium [Williamson, 1998, McQueen, 1999; Dominiczak, 1999]. Reeds in 1996 verschenen twee onafhankelijke rapporten die deze integratie propageerden [AACC Task Force, 1996; Athena Society, 1996]. Het laboratorium richt zich niet alleen op het leveren van betrouwbare uitslagen, maar neemt ook primair de verantwoordelijkheid op zich van sommige taken in de pre- en post-analytische fase, met inbegrip van geïndividualiseerd interpretatief commentaar [Ajzner, 2016]. Ook ISO 15189:2012 vermeldt dat het laboratorium moet zorgen voor een goede communicatie met gebruikers over de keuze van onderzoeken, klinische indicaties, inclusief het adviseren over individuele klinische gevallen en de interpretatie van de test.

Het belang dat aan consultverlening wordt gehecht hangt samen met de veranderde opvatting over de plaats van de klinische chemie in de gezondheidszorg. Deze inzichten hebben ook een directe invloed gehad op het beleid van de NVKC, waar de consultfunctie steeds meer een centrale plaats inneemt [Meerjarenbeleidsplan NVKC 2009-2013: “Van meten naar consult, van chemisch naar medisch”]. Dit blijkt mede uit de aanbevelingen in de NVKC richtlijn Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie)[2012]. Deze heeft als streefnorm: “De laboratoriumspecialist voorziet onderzoeken van interpretatief commentaar, indien dit naar verwachting bij een relevant gedeelte van de aanvragers zal bijdragen aan een juiste interpretatie van de uitslag.” De richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie heeft als streefnorm: “De onderzoeksresultaten van het anemieprotocol worden door een specialist laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie) voorzien van interpretatief commentaar en – indien gewenst – van adviezen voor aanvullend onderzoek.” Ten slotte past dit ook in het beleid zoals recent geformuleerd in het Visiedocument Klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde 2025: “Getal + interpretatie” is daarin een belangrijk speerpunt: naast de uitvoering van bepalingen wordt ook de duiding van de resultaten voor de aanvragers benoemd en daarmee het bevorderen van het toevoegen van interpretatie aan de getalswaarde. Tenslotte neemt consultverlening in het opleidingscurriculum van laboratoriumspecialisten klinische chemie een belangrijke plaats in met 2 van de 17 *Entrustable Professional Activities* (EPA's)[<https://www.nvkc.nl/voor-leden/opleidingsafdeling>].

Dit alles wijst erop dat consultatie wordt beschouwd als een centrale taak en competentie van de laboratoriumspecialist. Hoe deze consultverlening op de meest efficiënte wijze kan worden

gerealiseerd leidt in de praktijk tot een verschil van interpretatie. Reflecterend testen is in dat kader een veelbelovende methode om aan deze kerntaak van consultverlening invulling te geven.

### **Wat wordt verstaan onder reflecterend testen?**

Onder reflecterend testen wordt verstaan het proces van interpreteren, becommentariëren en zo nodig toevoegen van testen, teneinde de diagnostiek zinvol en doelmatig te completeren. De term *reflecterend testen*\* is gekozen omdat deze refereert aan de klinische beoordeling (reflectie) van een laboratoriumspecialist met betrekking tot de interpretatie van laboratoriumresultaten.

Reflecterend testen is anders dan *reflex testen*, waarbij een vooraf bepaald testprotocol automatisch wordt doorlopen. Een voorbeeld hiervan is de toevoeging van vrij thyroxine (T4) wanneer schildklier stimulerend hormoon (TSH) abnormaal is. In gevallen met meerdere abnormale testresultaten is het echter vaak minder eenvoudig en kosteneffectief om extra testen in een geautomatiseerd protocol op te nemen.

### **Doelstelling reflecterend testen en leidraad**

Bij reflecterend testen zal in een deel van de onderzoeken een duiding door het laboratorium bij de afwijkende uitslag(en) voldoende zijn om richting geven aan vervolgdagnostiek, in een ander deel zullen er testen worden toegevoegd die logischerwijs volgen uit de afwijkende testuitslag of combinatie van uitslagen. Hiermee wordt direct een zo conclusief mogelijk antwoord gegeven op de onderliggende diagnostische vraag en is er geen extra bloedafname meer noodzakelijk. Immers, door het reflecterend testen wordt een aanvullende bloedafname bespaard, waarmee aan snelheid en efficiëntie wordt gewonnen en kosten worden gereduceerd. Alhoewel het reflecterend testen al in toenemende mate in de eerste lijn wordt toegepast, heeft zij nog weinig ingang gevonden in de tweede lijn. Aldus is er ook weinig praktijkervaring met reflecterend testen in de tweede lijn.

Deze leidraad probeert daar verandering in te brengen door u een handreiking te geven en u mee te nemen in de achtergronden, de behoefte onder clinici naar reflecterend testen, de indicatiestellingen, de manieren van uitvoering, het juridisch kader, de kosten en baten, en uiteindelijk de implementatie van het reflecterend testen. Hiermee wordt beoogd dat een bredere invoering van reflecterend testen plaats vindt waarmee onze laboratoriumdiagnostiek sneller, beter, goedkoper en patiëntvriendelijker wordt ingezet.

\* de werkgroep heeft ervoor gekozen om ook het geven van commentaar zonder het toevoegen van testen hieronder te begrijpen. Het kan voorkomen dat het toevoegen van testen niet nodig is, omdat het nodige onderzoek al is uitgevoerd. Toevoegen van commentaar kan echter ook in dat geval geïndiceerd zijn.

## **Hoofdstuk 1: Achtergrond**

### **Behoeftte aan ondersteuning bij interpretatie van laboratoriumuitslagen**

Interpretatief commentaar is een belangrijk onderdeel van reflecterend testen. In geval van afwijkende laboratoriumtestresultaten, evalueert de laboratoriumspecialist de testuitslagen en besluit om zo nodig één of meer testen toe te voegen. Meestal wordt het rapport aangevuld met een interpretatief commentaar ten behoeve van de aanvragend arts. De literatuur over dit onderwerp heeft in merendeel betrekking op artsen in de eerste lijn en minder op medisch specialisten. Toch lijken deze gegevens voor een groot deel ook van toepassing te zijn op de tweede lijn en geven de resultaten een goede indruk van de toegevoegde waarde die het laboratorium in het algemeen kan leveren.

Uit studies is gebleken dat artsen vaak onzeker zijn bij het interpreteren van laboratoriumuitslagen [Hickner et al., 2014; Stanfliet et al., 2009; Khromova en Gray, 2008; Gandhi et al., 2006]. In de VS is een landelijk onderzoek uitgevoerd onder 1768 artsen (specialisten en huisartsen) om de problemen te evalueren waarmee zij worden geconfronteerd bij het aanvragen en interpreteren van uitslagen. De bevindingen waren dat klinici onzekerheid ondervonden bij een significant deel van de aanvragen en de interpretatie van laboratoriumdiagnostiek [Hickner et al., 2014]. Ook ander onderzoek toonde de onzekerheid aan die artsen ervaren bij de interpretatie van testresultaten [Stanfliet et al., 2009]. Artsen in opleiding waren redelijk zeker in het omgaan met routineonderzoek, terwijl ze het wel een uitdaging vonden om de resultaten van complexere en minder vaak voorkomende testen te begrijpen. Van de 61 respondenten rapporteerde 23% een gebrek aan vertrouwen in de interpretatie van de resultaten van complexe testen [Stanfliet et al., 2009].

Onderzoek in de VS ondersteunt de wenselijkheid van interpretatief commentaar. Er werd aangetoond dat bijna één op de vier artsen in de eerstelijnszorg aangaf dat hetgeen van hen werd verwacht hun kennis overtrof. Onder de specialisten in het onderzoek meldde meer dan één op de drie dat de complexiteit van de zorgvraag van de patiënten bij verwijzing door de eerste lijn te groot was door te late verwijzing. Aanvullende hulp van de laboratoriumspecialist (door interpretatief commentaar toe te voegen aan door huisartsen aangevraagd onderzoek) kan een belangrijke bijdrage zijn om dit probleem te ondervangen [St Peter et al., 1999].

Ook assistenten in opleiding blijken vaak weinig training te krijgen in het aanvragen en interpreteren van laboratoriumuitslagen. Zij blijken zich zeker te voelen bij het interpreteren in ongeveer 80% van de uitslagen van ureum en elektrolyten, tot 20% van uitslagen van PTH en een synacthen-test [Khromova en Gray, 2008].

Bij een onderzoek naar schadeclaims door patiënten (zowel in eerste- als tweede lijn), betrof het in 59% diagnostische fouten als oorzaak van schade bij patiënten. De meest voorkomende fouten in het diagnostische proces waren o.a. het niet aanvragen van een geïndiceerde test (55%), en onjuiste interpretatie van testuitslagen (37%)[Ghandi et al., 2006].

### **Toegevoegde waarde van reflecterend testen**

De eerste studie waarin het effect van reflecterend testen werd onderzocht betrof het toevoegen van vitamine D om een deficiëntie aan te tonen, en het toevoegen van de bepaling van het percentage transferrineverzadiging om hereditaire hemochromatose op te sporen [Paterson en Paterson, 2004]. De efficiëntie van deze procedure werd uitgedrukt als NND ofwel *number needed to diagnose*. Dit geeft het aantal patiënten aan waarbij bepalingen werden toegevoegd, en dat nodig was om één diagnose te kunnen stellen. Dit was 4,3 voor een vitamine D-deficiëntie en 18,8 voor een met DNA-onderzoek vastgestelde hemochromatose. In deze studie werd de waarde van reflecterend testen voor de aanvragende arts benadrukt: het helpen uitsluiten van een diagnose, het versnellen van de diagnostiek bij aandoeningen die eenvoudig aantoonbaar zijn, en het helpen een diagnose te stellen wanneer de eerste testresultaten niet eenduidig zijn.

In een andere studie werd de impact en effectiviteit van reflecterend- en reflex testen van magnesium bij ernstige hypokaliëmie onderzocht [Jones en Twomey, 2009]. Magnesium werd automatisch bepaald bij patiënten met een kaliumconcentratie  $\leq 2,5$  mmol/L (als reflex test) en werd vergeleken met de Ausgangssituatie en met reflecterend testen (zonder automatisch toevoegen). Het aantal diagnoses van hypomagnesiëmie nam aanzienlijk toe van 7,7% (4/52) tot 43,1% (31/72) en 69,3% (52/75) resp. met reflecterend- of reflex testen. Hieruit werd geconcludeerd dat in dit geval reflex testen effectiever was dan reflecterend testen. Opgemerkt moet worden, dat dit een eenvoudig scenario is met slechts één afwijkende bepaling in de Ausgangssituatie. De klinische bruikbaarheid van reflex- en reflecterend testen werd ook onderzocht door Srivastava et al. [2010]. Zij concludeerden dat reflex- en reflecterend testen complementaire strategieën zijn, waarbij reflex testen werd aanbevolen in eenvoudige scenario's en reflecterend testen wanneer een meer complexe combinatie van uitslagen moet worden beoordeeld.

Een onderzoek naar de invloed van interpretatief commentaar bij complexe laboratoriumtesten wees uit dat hierdoor het aantal testen dat nodig is om een diagnose te stellen, werd teruggebracht en dat de diagnose eerder werd gesteld. Bovendien waren de meeste respondenten in dat onderzoek van mening dat de interpretatieve opmerkingen een verkeerde diagnose hielpen te voorkomen [Laposata, 2004]. Het verstrekken van interpretatief commentaar bij endocrinologische laboratoriumuitslagen kan de patiëntenzorg verbeteren door de juiste verwijzingen naar specialisten, het verminderen van diagnostische fouten, en het verlagen van de kosten [Dons, 1996].

Een andere studie onderzocht de invloed van reflecterend testen op de beoordeling van klinische casusrapporten door huisartsen [Verboeket-van de Venne et al., 2011]. Een lijst van 13 casus werd opgesteld en verzonden aan huisartsen (n=56) die gewend waren aan de procedure van reflecterend testen en huisartsen (n=31) verbonden aan een ziekenhuislaboratorium zonder deze service. De huisartsen werden gevraagd naar hun werkhypothese en de daaropvolgende actie(s) die ze zouden nemen (zoals aanvullende laboratoriumdiagnostiek, doorverwijzing, medicatie, andere follow-up). De lijsten werden beoordeeld op hun overeenstemming met de vermoedelijke diagnose, zoals vastgesteld door de laboratoriumspecialist na het toevoegen van aanvullende testen. De resultaten



lieten een betere overeenstemming zien tussen de vermoedelijke diagnose van de laboratoriumspecialist en de door de huisartsen voorgestelde acties indien de huisartsen bekend waren met reflecterend testen (50,8% vs. 38,2%). Concluderend leidde reflecterend testen in de eerste lijn tot een aantoonbaar leereffect bij de huisartsen.

In een recente prospectieve studie werden abnormale uitslagen van hypofyse hormonen geïdentificeerd via een reflexalgoritme in het laboratoriuminformatiesysteem. Abnormale testresultaten waren: een subnormaal testosteron bij mannen (27% van de gevallen), een laag serum cortisol (26%), een laag vrij T4 in combinatie met een normaal of laag TSH (17%), laag LH en FSH (15%) en verhoogd prolactine (14%). De geselecteerde afwijkende uitslagen werden beoordeeld door een laboratoriumspecialist en eventueel werd reflecterend testen toegepast inclusief een commentaar. Van het totale aantal geïdentificeerde patiënten (n=1099), werd bij 214 van hen aanvullende testen uitgevoerd, 48 (25%) werden verwezen naar een endocrinoloog en 35 (73%) hiervan waren direct gerelateerd aan de laboratoriuminterventie. Aan de hypofyse gerelateerde aandoeningen (insufficiëntie en/of adenoom) werden gevonden bij 29 patiënten, waarvan er 24 werden geïdentificeerd als een resultaat van laboratoriuminterventie. Geconcludeerd werd, dat deze strategie resulteerde in een veel hogere detectie van hypofyse-insufficiëntie. De associatie van grotere morbiditeit en mortaliteit met hypopituitarisme en de uitdagingen in verband met de vroege diagnose ervan, onderstreept de belangrijke rol die laboratoriumspecialisten kunnen spelen bij de vroege detectie en dientengevolge tijdige behandeling [Elnenaei et al., 2018].

### **Meningen van artsen en patiënten over reflecterend testen**

Darby en Kelly [2006] hebben de mening van artsen over reflecterend testen onderzocht. Tien klinische scenario's, elk met de mogelijke toevoeging van een specifieke test, werden zowel aan specialisten in ziekenhuizen als aan huisartsen voorgelegd. De vier keuzemogelijkheden waren om verdere bepalingen toe te voegen, de arts te bellen en de zaak te bespreken, alleen een opmerking toe te voegen aan het testrapport of om alleen de uitslagen van aangevraagde testen te rapporteren. De conclusie was dat reflecterend testen in bijna alle gevallen door de artsen werd toegejuicht, op voorwaarde dat rekening wordt gehouden met de aard en de implicaties van de toegevoegde bepalingen. De resultaten van deze studie werden bevestigd in een Nederlands onderzoek bij huisartsen, met vergelijkbare klinische scenario's [Oosterhuis en Kleinveld, 2007; Oosterhuis et al., 2009]. Een verschil met de vorige studie was dat de artsen die deelnamen aan de enquête in Nederland niet gewend waren aan reflecterend testen als een routine service. Niettemin waren de resultaten opmerkelijk vergelijkbaar met de Britse studie: reflecterend testen werd door de betrokken huisartsen in bijna alle gevallen als zinvol beoordeeld (148/150, 99%) [Verboeket-van de Venne et al., 2009; Oosterhuis et al., 2009]. In 53% (80/150) van de gevallen bleek reflecterend testen - volgens de huisartsen - effect te hebben gehad op het beleid, in termen van aanvullende diagnostiek, (verandering van) medicatie of doorverwijzing. De hoge respons van de huisartsen (87%; 77/89) versterkt de validiteit van deze gegevens en er kan worden geconcludeerd dat reflecterend testen door huisartsen in het algemeen als nuttig wordt beschouwd. Dit onderzoek had betrekking op huisartsen; het is onzeker of deze resultaten ook gelden voor specialisten.

Paterson et al. [2006] hebben een onderzoek uitgevoerd naar patiënten die een huisartsenpraktijk of een polikliniek van een ziekenhuis bezochten. Deze patiënten werd hun mening gevraagd over de service van reflecterend testen. Een grote meerderheid van deze patiënten was voorstander van een aanpak waarbij relevante aanvullende testen worden uitgevoerd zonder eerst de aanvragende arts of patiënt te raadplegen. Dit is een duidelijke aanwijzing dat de meeste patiënten het beleid steunen om laboratoriumspecialisten relevante testen te laten toevoegen als dit in hun belang wordt geacht.

De waardering van reflecterend testen door patiënten is ook tot uitdrukking gekomen door toekenning van de publieksprijs NVKC voor reflecterend testen in 2010 (<https://www.nvkc.nl/sites/default/files/Juryrapport2010.pdf>). Met reflecterend testen levert het laboratorium de huisarts in specifieke gevallen aanvullende expertise om een juiste diagnose te stellen. Vanuit de consument geredeneerd, zag de jury hier een doorbraak in.

### **Toevoegen van commentaar**

Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd over de invloed van interpretatief commentaar, zonder dat aanvullende testen zijn toegevoegd. Barlow [2008] voerde een onderzoek uit onder huisartsen en *nurse practitioners* om na te gaan of dit commentaar nuttig werd gevonden. Opmerkingen werden toegevoegd aan de meeste endocriene testresultaten, glucose-tolerantietesten en andere testresultaten waarbij interpretatie wordt geacht van nut te zijn. Er was een overweldigende steun voor het becommentariëren van testen, en de meeste respondenten zouden graag opmerkingen zien over een groter aantal onderzoeken [Barlow 2008]. In een aanvullende enquête werd gevraagd of de opmerkingen daadwerkelijk van invloed waren geweest op de behandeling. Samenvattend werd geconcludeerd dat in ten minste 75% van de gevallen opmerkingen invloed hadden op de behandeling of deze verbeterde [Barlow 2009]. In een onderzoek naar de waarde van interpretatief commentaar bij complexe stollingsdiagnostiek, gaven artsen aan dat in ongeveer 80% van de gevallen de opmerkingen hen tijd bespaarde en/of het diagnoseproces verbeterde [Laposata et al., 2004].

Het bovenstaande schetst een beeld van de behoefte, toegekende waarde en meningen over reflecterend testen bij artsen en patiënten. Veel onderzoek heeft geheel of ten dele betrekking op artsen in de eerste lijn, veel minder is bekend over de rol die reflecterend testen in de tweede lijn zou kunnen spelen. Daarom is binnen dit project onderzoek gedaan naar meningen en voorkeuren van medisch specialisten.

## **Hoofdstuk 2: Inventarisatie van behoefte aan reflecterend testen**

### **Inleiding**

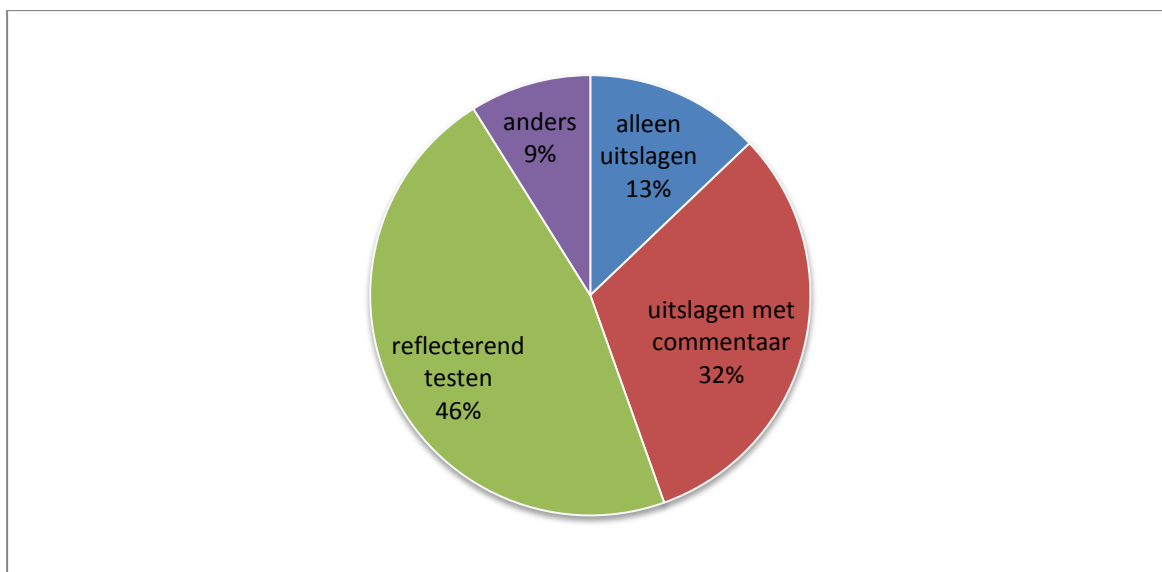
De meeste studies naar de behoefte aan reflecterend testen hebben betrekking op de eerste lijn. Voor zover bekend is in Nederland niet eerder geïnventariseerd of er in de tweede lijn behoefte is aan reflecterend testen. De NVKC werkgroep Flankerend beleid bij (on)verwachte klinisch chemische laboratoriumuitslagen heeft in 2017 een inventarisatie en knelpuntenanalyse opgeleverd. Hierin is o.a. beschreven welke vervolgacties er gedaan worden bij afwijkende klinisch chemische laboratoriumuitslagen. Behalve laboratoriumspecialisten, werden ook aanvragers van laboratoriumdiagnostiek (huisartsen, specialisten) en patiënten bevestigd. De vragen die aan specialisten werden gesteld over het toevoegen van testen waren echter algemeen van aard (“Voegt uw laboratorium wel eens testen toe aan een aanvraag?”, “Draagt het toevoegen van testen op vakinhoudelijke gronden bij aan een snellere en efficiëntere diagnostiek?” en “Zou u in de dagelijkse praktijk gebaat zijn bij regionaal of landelijk beleid op het gebied van het toevoegen van testen?”). In dit hoofdstuk wordt dieper ingegaan op de behoefte aan reflecterend testen in de tweede lijn en of dit varieert tussen specialismen

### **Methode van inventarisatie**

Om de behoefte aan reflecterend testen in de tweede lijn in kaart te brengen zijn vragenlijsten ontwikkeld voor de specialismen gynaecologie, kindergeneeskunde, cardiologie, geriatrie, interne geneeskunde, anesthesiologie, en heelkunde. Elke vragenlijst bevatte 8 tot 10 – zoveel mogelijk op het specialisme van toepassing zijnde – casussen, waarbij reflecterend testen zinvol kan worden ingezet. Bij elke casus is gevraagd naar de gewenste optie: 1) Ik ontvang graag alleen de uitslagen van de aangevraagde testen; 2) Ik ontvang graag de uitslagen met commentaar; 3) Ik stel het op prijs als het laboratorium reflecterend testen toepast; 4) Anders. De vragenlijsten zijn uitgezet bij specialisten en AIOS van zeven ziekenhuizen (Haaglanden Medisch Centrum, Zuyderland Medisch Centrum, Máxima Medisch Centrum, Bernhoven, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Rijnstate, Groene Hart Ziekenhuis).

### **Resultaten**

De vragenlijst is door 169 respondenten ingevuld (gynaecologie n=26, kindergeneeskunde n=32, cardiologie n=16, geriatrie n=16, interne geneeskunde n=26, anesthesiologie n=15, heelkunde n=38); ongeveer 1/3 van de respondenten is AIOS, de rest medisch specialist. In Figuur 1 zijn de resultaten weergegeven van alle respondenten (specialisten en AIOS) van de bevestigde specialismen. Bij de casuïstiek die is voorgelegd, gaf bijna de helft van de respondenten de voorkeur aan het toepassen van reflecterend testen. Een derde van hen wenste naast de uitslagen van het laboratoriumonderzoek ook interpretatief commentaar te ontvangen. Een minderheid wilde enkel de uitslagen van de door hen aangevraagde testen ontvangen – zonder toevoeging van commentaar en/of testen.



**Figuur 1:** Overzicht van de gewenste optie bij de voorgestelde casuïstiek, zoals aangegeven door 169 specialisten en AIOS van de specialismen gynaecologie, kindergeneeskunde, cardiologie, geriatrie, interne geneeskunde, anesthesiologie, en heelkunde.

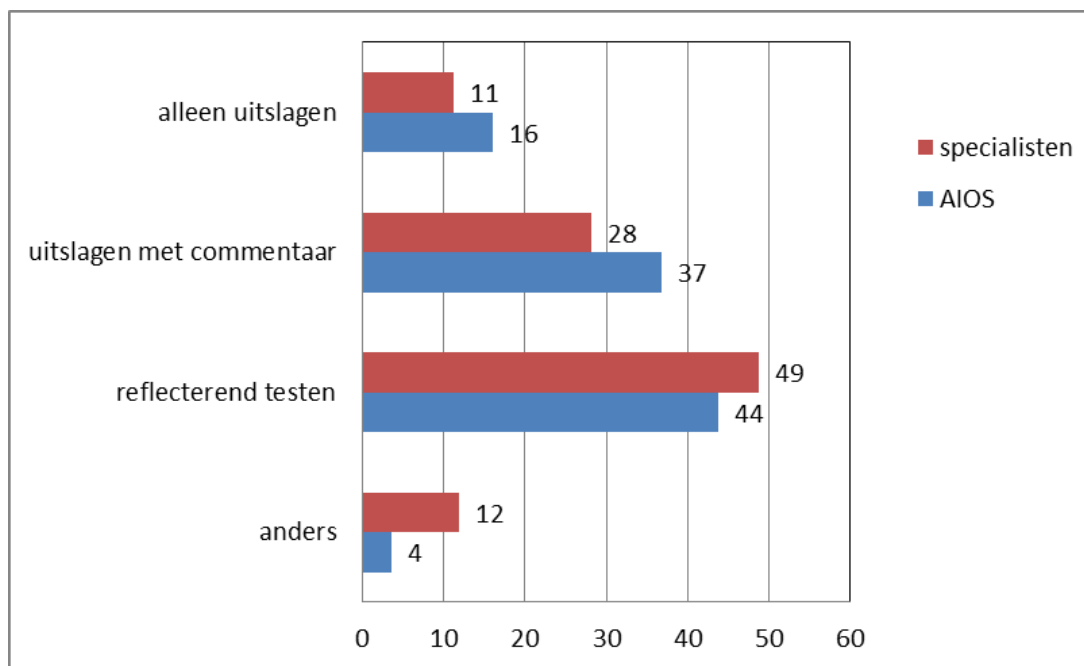
Hoewel er verschillen zijn tussen de specialismen, worden de opties ‘reflectierend testen’ en ‘uitslagen met commentaar’ het meest binnen elk specialisme gekozen, met uitzondering van de interne geneeskunde (Tabel 1), al kiest ook hier 39% van de respondenten voor de optie reflectierend testen.

specialisme	alleen uitslagen (%)	uitslagen met commentaar (%)	reflectierend testen (%)	anders (%)
anesthesiologie (n=15)	6	26	53	15
kindergeneeskunde (n=32)	7	33	45	15
gynaecologie (n=26)	7	41	41	11
cardiologie (n=16)	12	31	53	4
heelkunde (n=38)	13	29	53	5
geriatrie (n=16)	20	35	43	2
interne geneeskunde (n=26)	28	26	39	7

**Tabel 1:** Gewenste optie van de afzonderlijke specialismen bij de voorgestelde casuïstiek.

De toelichting die men gaf bij de optie ‘anders’ was echter opvallend verschillend tussen de specialisten. Zo gaven de specialisten (i.o.) van de gynaecologie en kindergeneeskunde aan dat ze graag interpretatief commentaar wensten, en na overleg met de laboratoriumspecialist eventueel ook het toevoegen van testen. Bij de afdelingen cardiologie, geriatrie en interne geneeskunde werd bij de optie ‘anders’ aangegeven bepaalde voorwaarden te willen stellen aan het toevoegen van testen (o.b.v. klachten, afhankelijk van kosten, niet herhalen bij follow-up). De anesthesiologen (i.o.) gaven bij enkele casussen aan dat dit niet voor hun specialisme van toepassing was c.q. weinig frequent voorkomt in de dagelijkse praktijk.

In Figuur 2 zijn de resultaten uitgesplitst voor de specialisten en AIOS. De gewenste optie bij de voorgestelde casuïstiek was significant verschillend tussen specialisten en AIOS ( $\chi^2= 43,66$ , df 3,  $p<0.001$ ). Bij eliminatie van de optie ‘anders’ bleef een significant verschil bestaan ( $\chi^2= 13,13$ , df 2,  $p<0.01$ ). De verschillen tussen specialisten en AIOS waren het meest prominent bij de optie ‘alleen uitslagen’ ( $p<0.05$ ) en ‘uitslagen met commentaar’ ( $p<0.01$ ); de voorkeur voor de optie ‘reflecterend testen’ was niet significant verschillend tussen specialisten en AIOS.



**Figuur 2:** Overzicht van de gewenste optie (in %) bij de voorgestelde casuïstiek, zoals aangegeven door 104 specialisten en 65 AIOS van de specialismen gynaecologie, kindergeneeskunde, cardiologie, geriatrie, interne geneeskunde, anesthesiologie, en heelkunde.

Aan het einde van de vragenlijst was er nog mogelijkheid om een algemene toelichting te geven. In Bijlage 1 zijn de individuele reacties van de respondenten per specialisme weergegeven.

### **Samenvatting**

Het toevoegen van interpretatief commentaar en reflecterend testen door de laboratoriumspecialist klinische chemie wordt door het overgrote deel van de specialismen gynaecologie, kindergeneeskunde, cardiologie, geriatrie, interne geneeskunde, anesthesiologie en heelkunde geprefereerd boven rapportage van alleen de uitslagen.

Daarnaast is het van belang om aandacht te geven aan de volgende aspecten:

- Reflecterend testen na overleg c.q. akkoord aanvrager;
- Voorkómen van eventuele overdiagnostiek;
- Streven om kliniek en financieel aspect mee te nemen;
- Informatievoorziening/*informed consent*.

### **Aanbeveling**

Lokale afstemming met afzonderlijke specialismen is aangewezen om maatwerk te kunnen leveren bij de implementatie van reflecterend testen in de kliniek.

### **Hoofdstuk 3: Indicatiestellingen voor reflecterend testen (inclusief aanvullend onderzoek en onderbouwd interpretatief commentaar)**

#### **Inleiding**

Dit hoofdstuk behandelt een reeks gevalideerde voorbeelden over hoe reflecterend testen kan worden toegepast in de praktijk. De voorbeelden beschrijven een aanleiding (indicatie) aan de hand van laboratoriumresultaten en opvolgacties (becommentariëring en/of toevoegen van testen). De voorbeelden zijn door de werkgroep gekozen op basis van toegevoegde waarde voor de kliniek. De toegevoegde waarde is benaderd door middel van enquêtering van specialisten en AIOS van diverse specialismen in zeven algemene ziekenhuizen (waarvan vijf een STZ-ziekenhuis). De relevantie kan per specialisme, maar ook per ziekenhuis verschillen. Om die reden wordt aangegeven voor welk specialisme de indicatie voor reflecterend testen relevant kan zijn. Daarnaast zijn de voorbeelden verder uitgebreid met andere indicatiestellingen op basis van specifieke eigen ervaringen van ziekenhuizen.

De validatie van de voorbeelden ligt hierin dat de indicatiestellingen en opvolgacties door de werkgroep zijn bediscussieerd en gewogen (criterium: zinnige en zuinige diagnostiek), waarbij (indien aanwezig) vakinhoudelijke richtlijnen of literatuur in ogenschouw zijn genomen, en afhankelijk van relevantie zijn voorgelegd aan diverse specialismen in zeven algemene ziekenhuizen. De voorbeelden zijn ingedeeld per deelgebied binnen de klinische chemie, te weten algemene chemie, endocrinologie, hematologie en allergologie. Deze voorbeelden weerspiegelen mogelijk slechts een deel van het indicatiegebied en relevantie; naar gelang de behoefte kunnen deze op basis van de lokale situatie verder worden uitgebreid. Aan de andere kant, kan indien gewenst het aantal indicatiegebieden ook worden beperkt.

## Gevalideerde voorbeelden

### Algemene chemie

#### 1 Hyponatriëmie bij een poliklinische patiënt

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie, geriatrie, interne geneeskunde, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Na (120 mmol/L), K (normaal), lipiden (niet sterk afwijkend), NTproBNP (normaal)
Commentaar	Hyponatriëmie. Vochtretentie bij decompensatie door laag NTproBNP niet waarschijnlijk. Mogelijk Na-verlies (bijv. diuretica, polyurie bij diabetes). Cave geneesmiddelbijwerking (bijv. SSRI-antidepressiva). Teneinde een pseudohyponatriëmie uit te sluiten kan zo nodig een osmolaliteit en totaal eiwit worden toegevoegd.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Osmolaliteit, totaal eiwit</p> <p><u>Uitslagen:</u> Osmolaliteit normaal, totaal eiwit fors verhoogd.</p> <p><u>Commentaar:</u> Laag natrium bij normale osmolaliteit en fors verhoogd totaal eiwit. Er is sprake van een pseudohyponatriëmie veroorzaakt door invloed van de hoge eiwitfractie op de meting van natrium. Advies aanvullend onderzoek M-proteïne.</p>

#### 2 25-Jarige vrouw (syndroom van Gilbert)

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, interne geneeskunde, heelkunde

Aangevraagd	Totaal bilirubine (licht verhoogd), AF (normaal)
Commentaar	Bilirubine verhoogd zonder afwijkend AF. Klachten? Houd rekening met het syndroom van Gilbert. Dat is een aangeboren lichte conjugatiestoornis en komt bij 6% van de bevolking voor. Cave hemolyse. Advies controle totaal en geconjugeerd bilirubine, haptoglobine.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> ALAT, haptoglobine, geconjugeerd bilirubine</p> <p><u>Uitslagen:</u> ALAT, haptoglobine en geconjugeerd bilirubine normaal.</p> <p><u>Commentaar:</u> Ongeconjugeerd bilirubine verhoogd zonder afwijkende leverenzymwaarden of aanwijzing hemolyse (haptoglobine niet verlaagd). Houd rekening met het syndroom van Gilbert. Dat is een aangeboren lichte conjugatiestoornis en komt bij 6% van de bevolking voor. Dit is klinisch weinig relevant, hoewel er soms klachten kunnen zijn. Bilirubine wordt hoger bij stress, vasten, bepaalde medicatie e.d. Advies herhaal bilirubine, bij Gilbert zal dit altijd verhoogd blijven. DNA onderzoek is evt. mogelijk, maar zelden geïndiceerd.</p>



3 53-Jarige vrouw (hypomagnesiëmie)

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, interne geneeskunde

Aangevraagd	Calcium (verlaagd), albumine (normaal)
Commentaar	Calcium laag, albumine normaal. Kan er sprake zijn van vitamine D gebrek? Dit wordt ook gezien bij een magnesiumgebrek, mogelijk als gevolg van het gebruik van een protonpompremmer. Om calcium effectief te corrigeren moet eerst de magnesiumspiegel normaal zijn. Advies controle vitamine D, PTH en magnesium.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> PTH, magnesium, vitamine D</p> <p><u>Uitslagen:</u> Calcium en magnesium verlaagd, albumine, PTH, vitamine D normaal.</p> <p><u>Commentaar:</u> Calcium laag. Andere uitslagen (albumine, PTH, vitamine D) echter normaal. Bij een laag calcium zou PTH reactief verhoogd moeten zijn, bijvoorbeeld bij vitamine D gebrek. Een waarschijnlijke oorzaak is het lage magnesium. Dit veroorzaakt een verminderde afgifte van PTH, en remt de werking van PTH (dat calcium verhogend werkt). Om calcium effectief te corrigeren moet eerst de magnesiumspiegel normaal zijn. Een laag magnesium kan samenhangen met het gebruik van een protonpompremmer.</p>

4 Nierschade bij 70-jarige man

Relevantie toepassingsgebied: anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Kreatinine (195 µmol/l), eGFR (29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
Commentaar	Klaring verminderd. Advies evaluatie nierschade.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Ureum, kalium, natrium</p> <p><u>Uitslagen:</u> Ureum verhoogd, kalium en natrium normaal.</p> <p><u>Commentaar:</u> Kreatinine en ureum verhoogd. Elektrolyten normaal. Fors verminderde klaring. Volgens de richtlijn moet bij een eGFR onder 30 ml/min directe verwijzing naar een internist-nefroloog worden overwogen. Anders is het advies herhaling van deze bepaling na een week, inclusief urine onderzoek, om acuut nierfalen uit te sluiten. Tevens evt. herhaling na 3 maanden i.v.m. diagnose chronisch nierfalen [NIV/NHG Richtlijn Chronische nierschade, 2018].</p>

## 5 Vitamine B12 deficiëntie

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie, geriatrie

Aangevraagd	Hemoglobine (normaal), vitamine B12 (laag-normaal), foliumzuur (normaal)
Commentaar	Geen anemie. Het totaal vitamine B12 ligt in het grijze gebied, een deficiëntie is niet uitgesloten. Overweeg bepaling van methylmalonzuur ter uitsluiting van een vitamine B12 deficiëntie.
Reflecterend testen	<u>Toegevoegd:</u> Methylmalonzuur (eventueel homocysteïne)  <u>Uitslagen:</u> Methylmalonzuur verhoogd (> 1000 nmol/l).  <u>Commentaar:</u> Methylmalonzuur verhoogd aldus passend bij een functioneel vitamine B12 tekort.

## 6 Persisterende hypocalciëmie

Relevantie toepassingsgebied: geriatrie

Aangevraagd	Calcium (verlaagd), vitamine D (normaal), PTH (iets verlaagd), fosfaat (verhoogd), kreatinine (normaal)
Commentaar	Hypocalciëmie bij verlaagd PTH (hypoparathyreoïdie?). Sluit een magnesiumdeficiëntie uit. Een verlaagd magnesiumgehalte door slechte intake, slechte opname (o.a. gebruik protonpompremmers) en toegenomen verlies, kan secundair hypocalciëmie tot gevolg hebben.
Reflecterend testen	<u>Toegevoegd:</u> Magnesium  <u>Uitslagen:</u> Verlaagd magnesium.  <u>Commentaar:</u> Hypocalciëmie bij een verlaagd magnesium.

## 7 Hoog cholesterol

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie

Aangevraagd	Lipidenprofiel met cholesterol > 8 mmol/l, LDL > 5 mmol/l, relatief normale triglyceriden
Commentaar	Hyperlipidemie. Indien secundaire oorzaken van hyperlipidemie (diabetes, hypothyreoïdie, leverfunctie- en nierfunctiestoornissen) uitgesloten zijn, is er mogelijk sprake van familiale hypercholesterolemie.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Glucose, TSH, kreatinine, leverenzymen</p> <p><u>Uitslagen:</u> Alle toegevoegde testen liggen binnen de normaalwaarden.</p> <p><u>Commentaar:</u> Hyperlipidemie. Secundaire oorzaken van hyperlipidemie (diabetes, hypothyreoïdie, leverfunctie- en nierfunctiestoornissen) zijn onwaarschijnlijk, vanwege normale waarden van glucose, TSH, kreatinine en leverenzymen. Er is mogelijk sprake van familiale hypercholesterolemie. Voor vervolgonderzoek, zie NIV Richtlijn (Erfelijke) dyslipidemie in de 2e en 3e lijn, 2018.</p>

## 8 Verhoogde alkalische fosfatase bij kleuter

Relevantie toepassingsgebied: kindergeneeskunde

Aangevraagd	AF (2000 U/L), gGT (normaal), CRP (normaal)
Commentaar	Fors verhoogd AF. Advies uitsluiten bot- of leverpathologie. Mogelijk goedaardige verhoging AF (transiënt hyperphosphatasemia) als andere pathologie is uitgesloten.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> ALAT, bilirubine, vitamine D, calcium</p> <p><u>Uitslagen:</u> ALAT, bilirubine, vitamine D en calcium normaal.</p> <p><u>Commentaar:</u> Sterk verhoogd AF bij normale leverenzymen, normaal bilirubine, vitamine D en calcium. Dit past bij een zgn. transiënt hyperphosphatasemia bij kleuters en wordt gekenmerkt door een aanzienlijke verhoging van alkalisch fosfatase bij afwezigheid van een lever- of botziekte. Dit normaliseert binnen weken of maanden. Deze aandoening wordt als goedaardig beschouwd. Na uitsluiten van lever- en botziekten wordt aanvullend onderzoek afgeraden.</p>

## Hematologie

### 9 Verdenking anemie (gecombineerd foliumzuur- en vitamine B12 tekort)

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie, geriatrie, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Hemoglobine (fors verlaagd), MCV (fors verhoogd), ferritine (normaal)
Commentaar	Ernstige macrocytaire anemie, suspect voor vitamine B12 en/of foliumzuurtekort.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Vitamine B12, foliumzuur, bilirubine, LDH, haptoglobine</p> <p><u>Uitslagen:</u> Vitamine B12 &lt; 100 pmol/l, foliumzuur en haptoglobine verlaagd, bilirubine en LDH verhoogd.</p> <p><u>Commentaar:</u> Ernstige macrocytaire anemie met secundair tekenen van hemolyse (hoog LDH en bilirubine, laag haptoglobine). Er is sprake van een foliumzuurtekort, in combinatie met een vitamine B12 tekort.</p>

### 10 Anemie bij inflammatie

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, kindergeneeskunde, cardiologie, geriatrie, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Hemoglobine (verlaagd), MCV (verlaagd), ferritine (> 150 µg/l), RBC (normaal)
Commentaar	Microcytaire anemie zonder aanwijzingen voor een absoluut ijzergebrek. Advies: overweeg bepaling ijzerparameters (ijzer, transferrine en ijzerverzadiging) en ontstekingsmerkers (CRP) om een anemie van de inflammatie (chronische ziekte) waarschijnlijk te maken.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> CRP, ijzerparameters (ijzer, transferrine en ijzerverzadiging)</p> <p><u>Uitslagen:</u> CRP verhoogd, ijzer, transferrine en verzadiging verlaagd.</p> <p><u>Commentaar:</u> Microcytaire anemie best passend bij een anemie van de inflammatie (chronische ziekte) op basis van het verhoogde CRP en de gestoorde ijzerparameters. Een deficiëntie van ijzer is uitgesloten.</p>

11 Onbekende anemie bij een poliklinische patiënt (hemoglobinopathie)

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, kindergeneeskunde, interne geneeskunde, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Hemoglobine (verlaagd), hematocriet (verlaagd), MCV (sterk verlaagd), RBC (verhoogd)
Commentaar	Microcytaire anemie bij een verhoogd aantal erythrocyten. Recent suppletie bij ijzergebrek? Indien onwaarschijnlijk en geen ijzersuppletie, dan beeld suggestief voor een hemoglobinopathie. Overweeg HPLC-elektroforese.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Ferritine, inflammatiemarkers (CRP), indien niet afwijkend dan screenend hemoglobinopathie-onderzoek (na overleg met aanvrager).</p> <p><u>Uitslagen:</u> Ferritine &gt; 150 µg/l, CRP normaal.</p> <p><u>Commentaar:</u> Microcytaire anemie zonder aanwijzingen voor absoluut ijzertekort. Screenend vervolgonderzoek naar een hemoglobinopathie is ingezet.</p>

12 Forse leukocytose bij een poliklinische patiënt

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie, geriatrie, interne geneeskunde, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Leukocyten (verhoogd, met name lymfocytose), hemoglobine (verlaagd), trombocyten (normaal)
Commentaar	Lymfocytose (monotoon morfologisch beeld) mogelijk passend bij lymfoproliferatief proces. Advies: nadere flowcytometrische analyse van deze cellen.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Flowcytometrie van witte bloedcellen op kappa/lambda ratio.</p> <p><u>Uitslagen:</u> Er is een afwijkende kappa/lambda ratio in de lymfocytenpopulatie inclusief bijbehorende markers voor CLL.</p> <p><u>Commentaar:</u> Afwijkende B-lymfocytenpopulatie passend bij een B-CLL.</p>

### 13 Anemie (hemolyse)

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, interne geneeskunde, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Hemoglobine (verlaagd), MCV (licht verhoogd), vitamine B12 (minimaal verlaagd), foliumzuur (normaal)
Commentaar	Er is een macrocytaire anemie bij een minimaal verlaagd (totaal) vitamine B12. Advies: overweeg bepaling van methylmalonzuur (ter uitsluiting/bevestiging functioneel vitamine B12 tekort).
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Methylmalonzuur (ter uitsluiting/bevestiging functioneel vitamine B12 tekort); indien uitgesloten dan reticulocyten en haptoglobine (ter uitsluiting hemolyse).</p> <p><u>Uitslagen:</u> Methylmalonzuur normaal, reticulocyten verhoogd, haptoglobine verlaagd.</p> <p><u>Commentaar:</u> De anemie wordt niet verklaard door het verlaagde vitamine B12 gezien het normale methylmalonzuur, waardoor er geen aanwijzing is voor een functioneel vitamine B12 tekort. Reticulocyten verhoogd en haptoglobine verlaagd, aldus is er sprake van hemolyse.</p>

### 14 Afwijkende stollingsparameters

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, geriatrie, interne geneeskunde, heelkunde

Aangevraagd	aPTT (fors verlengd), PT (normaal)
Commentaar	Fors afwijkende aPTT bij normale PT. Vervolgonderzoek naar afwijking is geïndiceerd. Overweeg mengproef in geval van verhoogde bloedingsneiging en overleg afhankelijk van mengproef om stollingsfactoren te analyseren dan wel onderzoek naar remmers in het kader van verworven hemofilie in te zetten. Bij tromboseneiging: vraag lupus anticoagulans diagnostiek aan.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> aPTT mengproef</p> <p><u>Uitslagen:</u> Geen normalisatie in mengproef.</p> <p><u>Commentaar:</u> Er vindt geen normalisatie van de mengproef plaats. Aldus is er een aanwijzing voor een remmer. Bij een verhoogde bloedingsneiging is onderzoek naar verworven hemofilie geïndiceerd. Bij een tromboseneiging, vraag lupus anticoagulans diagnostiek aan.</p>

## 15 Ijzergebrek

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie, geriatrie, anesthesiologie, heelkunde

Aangevraagd	Hemoglobine (verlaagd), MCV (verlaagd)
Commentaar	Microcytaire anemie. Overweeg bepaling van de ijzerstatus met behulp van ferritine.
Reflecterend testen	<u>Toegevoegd:</u> Ferritine  <u>Uitslagen:</u> Ferritine < 15 µg/l.  <u>Commentaar:</u> Microcytaire anemie bij een evident ijzergebrek.

## 16 Afwijkende aPTT

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie, kindergeneeskunde, interne geneeskunde

Aangevraagd	Trombocyten (normaal), aPTT (verlengd), PT (normaal)
Commentaar	Verlengde aPTT. Verricht aPTT mengproef teneinde een onderscheid te maken tussen factor(en) deficiëntie en het bestaan van remmers.
Reflecterend testen	<u>Toegevoegd:</u> Mengproef (normaliseert), vervolgens FVIII, vWF: Ag en vWF: Act.  <u>Uitslagen:</u> FVIII, vWF: Ag en vWF: Act (allen verlaagd, rond 15 %).  <u>Commentaar:</u> Uitslagen passen bij een von Willebrand Ziekte, type 1.

## 17 Refractair ijzergebrek bij jongen van 13 jaar

Relevantie toepassingsgebied: kindergeneeskunde

Aangevraagd	Hemoglobine (laag-normaal), MCV (normaal), ferritine (fors verlaagd)
Commentaar	Fors ijzergebrek, er is (nog) geen sprake van anemie. Dit zou kunnen passen bij een slechte voedingstoestand, absorptieproblematiek (M. Crohn e.a.) of coeliakie. Overweeg bepaling van calprotectine in faeces en/of coeliakie onderzoek.
Reflecterend testen	<u>Toegevoegd:</u> IgA, tTG  <u>Uitslagen:</u> IgA normaal, tTG verhoogd (< 10x).  <u>Commentaar:</u> Persistierend ijzergebrek kan een symptoom zijn van coeliakie. tTG is positief; deze test heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit. Voor vervolgonderzoek, zie ESPGHAN richtlijn, 2020.

18 14-Jarig meisje met lymfocytose (acute EBV infectie)

Relevantie toepassingsgebied: kindergeneeskunde

Aangevraagd	Lymfocyten (verhoogd, inclusief meerdere atypische lymfocyten (suspect reactief)), ALAT/ASAT (verhoogd), hemoglobine (normaal)
Commentaar	Lymfocytose bij verhoogde transaminasen met reactieve lymfocyten, best passende bij een virale infectie (e.g. Morbus Pfeiffer). Bij twijfel over de diagnose kan EBV, CMV, toxoplasmose onderzoek worden aangevraagd.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> EBV, CMV en toxoplasmose (na overleg en door arts-microbioloog)</p> <p><u>Uitslagen:</u> Verhoogd IgM en IgG VCA (EBV).</p> <p><u>Commentaar:</u> Lymfocytose met meerdere atypische lymfocyten (suspect reactief), in combinatie met EBV serologie passend bij een acute EBV infectie (consult via arts-microbioloog).</p>

19 Onbegrepen hyperbilirubinemie bij pasgeborene

Relevantie toepassingsgebied: kindergeneeskunde

Aangevraagd	Bilirubine ( $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ), bloedgroep moeder (0) en kind (A), Directe Coombs (negatief)
Commentaar	Er is sprake van een hyperbilirubinemie bij een negatieve Coombs. Bij een hoge verdenking op een A-0 antagonisme kan zo nodig een vrieseluaat worden toegevoegd. Een vrieseluaat is sensitiever in het detecteren van een A-0 antagonisme dan de Directe Coombs.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Vrieseluaat</p> <p><u>Uitslagen:</u> Positief, anti-A antistoffen</p> <p><u>Commentaar:</u> Het vrieseluaat toont anti-A antistoffen aan op de erythrocyten van het kind, hierbij is het A-0 antagonisme bevestigd.</p>



## Endocrinologie

### 20 Hyperthyreoïdie

Relevantie toepassingsgebied: cardiologie

Aangevraagd	TSH (verlaagd), fT4 (normaal)
Commentaar	Onderdrukt TSH bij normaal fT4. Indien niet behandeld past dit bij een subklinische hyperthyreoïdie of evt. een T3-toxicose.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> T3</p> <p><u>Uitslagen:</u> Verhoogd T3.</p> <p><u>Commentaar:</u> TSH verlaagd bij normaal vrij T4, T3 matig verhoogd. Indien onbehandeld (in ons systeem niet bekend), past dit beter bij een T3-thyreotoxicose dan bij een subklinische hyperthyreoïdie. Dit kan voorkomen bij multinodulair struma of beginnende M. Graves. Overweeg verwijzing naar een internist-endocrinoloog.</p>

### 21 Verdenking schildklierstoornis (tijdens zwangerschap)

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie

Aangevraagd	TSH (verlaagd), fT4 (verhoogd)
Commentaar	Hyperthyreoïdie met onderdrukt TSH en fors verhoogd vrij T4. Is er een schildklier-aandoening bekend? Hyperthyreoïdie betreft in de meeste gevallen M. Graves, bepaal eventueel TSH-Receptor antistoffen. Bij afwezigheid van antistoffen, denk aan andere aandoening zoals multinodulair struma of toxisch adenoom (overweeg dan schildklierscan). Bij zwangerschap kan door het hCG een tijdelijke onderdrukking van het TSH optreden. hCG heeft namelijk een TSH-achtige werking. Dit effect is maximaal gedurende het eerste trimester (week 8-14) en treedt bij 20% van de zwangeren op.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> TSH-Receptor antistoffen</p> <p><u>Uitslagen:</u> TSH-Receptor antistoffen verhoogd.</p> <p><u>Commentaar:</u> Hyperthyreoïdie met onderdrukt TSH en fors verhoogd vrij T4. Hyperthyreoïdie betreft in de meeste gevallen M. Graves, waarbij meestal TSH-Receptor antistoffen aanwezig zijn (hier verhoogd). De specificiteit bij onbehandelde patiënten met de ziekte van Graves is meer dan 95% (weinig fout-positieven). Bij zwangerschap kan door het hCG een tijdelijke onderdrukking van het TSH optreden. hCG heeft namelijk een TSH-achtige werking. Dit effect is maximaal gedurende het eerste trimester (week 8-14) en treedt bij 20% van de zwangeren op. TSH-Receptor antistoffen passeren de placenta en zijn schadelijk voor het kind, daardoor is specialistische begeleiding van de zwangerschap geïndiceerd.</p>

## 22 45-Jarige vrouw (prolactinoom)

Relevantie toepassingsgebied: gynaecologie

Aangevraagd	FSH (verlaagd), LH (verlaagd)
Commentaar	FSH en LH laag. Dit kan verschillende oorzaken hebben, zoals pilgebruik, geneesmiddelengebruik (prochlorperazine, (Stemetil), haloperidol (Haldol), methyldopa, domperidon (Motilium)), hypothyreoïdie. Cave een prolactinoom.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Prolactine</p> <p><u>Uitslagen:</u> Prolactine verhoogd.</p> <p><u>Commentaar:</u> FSH en LH laag, prolactine verhoogd. Cave een prolactinoom; bij concentraties tussen 0,5 – 2,0 U/l kan er sprake zijn van een micro-adenoom, boven 4,0 U/l van een macro-adenoom. Verhoogde waarden kunnen samenhangen met gebruik van psychofarmaca. Advies verwijzing internist-endocrinoloog.</p>

## **Allergologie**

### 23 Allergie

Relevantie toepassingsgebied: kindergeneeskunde

Aangevraagd	Specifiek IgE tegen appels (positief)
Commentaar	Specifiek IgE tegen appels aanwezig. Houd rekening met het paraberksyndroom, 70% van de patiënten met berkenpollenallergie heeft ook klachten na het eten van bepaalde voedselallergenen (vooral appel). Advies onderzoek naar berkenpollenallergie.
Reflecterend testen	<p><u>Toegevoegd:</u> Berk</p> <p><u>Uitslagen:</u> Positief voor berkenpollen.</p> <p><u>Commentaar:</u> Sensibilisatie voor berkenpollen. Houd rekening met het paraberksyndroom. Hierbij bestaat er een kruisreactiviteit met andere allergenen, waardoor er overgevoeligheid kan bestaan voor bepaald fruit (aardbei, appel), noten (cashew), aardappel, bepaalde kruiden, pinda.</p>

### **Welke testen c.q. testuitslagen komen in aanmerking voor reflecterend testen?**

In algemene zin zijn criteria opgesteld waaraan testen dienen te voldoen om zinnig en doelmatig mee te kunnen reflecteren:

- De afwijkende uitslagen (of combinatie van uitslagen) zijn niet conclusief maar wel suggestief voor een ziekte of aandoening.
- De toe te voegen (secundaire) testen liggen logischerwijs in het verlengde van de afwijkende (primaire) testuitslag of combinatie van uitslagen. Met andere woorden: de aanvrager zal deze vervolgtest(en) logischerwijs ook willen laten uitvoeren bij het zien van de uitslagen.

- De toegevoegde test(en) hebben evidente meerwaarde in de differentiaal diagnostiek van de afwijkende uitslag(en) en zijn bij voorkeur conclusief.
- Het beperkt zich tot (relatief) goedkope diagnostiek.
- Het betreft geen erfelijke diagnostiek.
- Het betreft geen privacy gevoelige diagnostiek (zoals HIV diagnostiek).
- Het betreft geen zwangerschapsonderzoek.
- Het betreft geen onderzoek naar maligniteiten.

Als laatste, wees zorgvuldig in de becommentariëring met inachtneming van de waarschijnlijkheidsgrenzen bij de duiding van de testuitslagen. De beperkingen van de diagnostiek dienen zo nodig in het commentaar tot uitdrukking te komen.

## **Hoofdstuk 4: Manieren van uitvoering reflecterend testen**

### **Selectie van rapporten**

In de literatuur die betrekking heeft op reflecterend testen lijkt men er vaak impliciet van uit te gaan, dat rapporten door een laboratoriumspecialist beoordeeld worden zonder ondersteuning van softwaretoepassingen. Ook het toevoegen van testen of commentaar bij de uitslagen lijkt doorgaans niet met software te worden ondersteund.

Het klinisch chemische laboratorium verwerkt in het algemeen grote hoeveelheden testen en bovendien worden er korte doorlooptijden verwacht. Dit sluit een handmatige beoordeling van alle rapporten nagenoeg uit. Hieruit volgt, dat er op een bepaalde manier een filter toegepast moet worden om relevante rapporten en testuitslagen te selecteren, die extra aandacht vragen van de laboratoriumspecialist.

Er moet rekening mee worden gehouden, dat de selectiemethode voor het autoriseren van rapporten een andere is dan die voor reflecterend testen. Een programma zoals VALAB lijkt daarom minder geschikt voor de laatste toepassing. Bij autorisatie wordt er vooral op gelet of een uitslag technisch betrouwbaar is. Als bijvoorbeeld bilirubine bij herhaling licht verhoogd is, wordt deze uitslag waarschijnlijk – op basis van de delta-check – niet door VALAB geselecteerd voor autorisatie. Omdat dit echter kan passen bij het syndroom van Gilbert, kan het bij reflecterend testen een keuze zijn om wel alle licht verhoogde bilirubine uitslagen te beoordelen.

Wat een goed hulpmiddel kan zijn, is een instelling in het LIS waarmee bepaalde specifieke afwijkende testuitslagen worden geselecteerd. Meestal is er namelijk een bepaalde index-test, die aanleiding geeft tot verder onderzoek:

#### Voorbeelden:

- hoog ferritine: hemochromatose of metabool syndroom
- hoog bilirubine: Gilbert (of hemolyse/galweg aandoening)
- hyponatriëmie: hartfalen(medicatie)/tricyclische antidepressiva
- hypokaliëmie: laag magnesium
- laag vitamine D: AF en calcium
- hoge BSE: CRP, totaal eiwit/m-proteïne
- laag MCV: ijzergebrek/hemoglobinopathie

### **Automatisch toevoegen van testen - reflex testen**

Het automatisch toevoegen van testen is een gebruikelijke gang van zaken in klinisch chemische laboratoria. Dit gebeurt op basis van algoritmen, die doorgaans in goede afstemming met de aanvragend artsen zijn opgesteld. Deze getrapte aanvragen kunnen eventueel ook als zodanig herkenbaar worden aangevraagd. Is de eerste test afwijkend, dan wordt automatisch een volgende test toegevoegd:

#### Voorbeelden:

- TSH – vrij T4
- kalium (laag) – Mg
- leukocyten – differentiatie
- totaal bilirubine – geconjugeerd bilirubine (uitgezonderd neonaten)
- urine stick – urine eiwit kwantitatief

Er kan ook sprake zijn van een wat ingewikkelder protocol, zoals bij anemiediagnostiek:

Indien hemoglobine laag: MCV en ferritine toevoegen.

- laag ferritine bij microcytaire anemie: ongecompliceerde ijzergebreksanemie > stop
- in alle andere gevallen: bepaal CRP/transferrine/ijzer/foliumzuur/vitamine B12/kreatinine [Oosterhuis et al., 2007].

Het toepassen van deze algoritmen wordt algemeen gezien als een vorm van doelmatig gebruik van het laboratorium, zeker in vergelijking van standaard profielen waarbij alle testen worden uitgevoerd, ongeacht of bepaalde testen afwijkend zijn of niet [Wu, 1998; Kratz en Laposata, 2000].

#### **Automatisch toevoegen van commentaar**

De meeste rapporten c.q. testuitslagen worden zonder interpretatie uitgegeven, of met een standaard- of voorgeprogrammeerde opmerking toegevoegd door het LIS. Eenvoudig commentaar, evt. in combinatie van reflextesten, vindt nu al een brede toepassing in laboratoria [Srivastava et al., 2010]. Deze teksten hebben bijna altijd betrekking op slechts een enkele testuitslag. Een standaard opmerking is een vooraf geschreven standaardtekst die wordt toegevoegd aan alle resultaten voor een specifieke test, vaak ongeacht leeftijd, het geslacht, het ziektebeeld of eerdere resultaten van de patiënt. Dit wordt soms beschouwd als een minder effectieve vorm van interpretatief commentaar [Plebani, 2009; Kratz en Laposata, 2002].

#### Voorbeelden standaard commentaarteksten

NT-proBNP: bij een uitslag < 125 ng/l is hartfalen onwaarschijnlijk;

Kalium, LDH (indien het monster hemolytisch is): uitslag onbetrouwbaar, monster hemolytisch;

Verlaagd vitamine B12 bij normaal methylmalonzuur: op basis van methylmalonzuur is er geen aanwijzing voor een functioneel vitamine B12 tekort;

Verlaagd vitamine B12 bij verhoogd methylmalonzuur: verhoogd methylmalonzuur duidt op functioneel vitamine B12 tekort. Advies: suppletie vitamine B12.

#### **Vergelijking reflex- en reflecterend testen**

Volgens Srivastava et al. [2010] vullen reflex testen en reflecterend testen elkaar aan. Vijf scenario's werden prospectief gedurende een periode van een jaar bestudeerd: vitamine D-deficiëntie, hypomagnesiëmie, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en hemochromatose. Voor eenvoudige algoritmen werden goede resultaten behaald met reflex testen, d.w.z. met het geautomatiseerde protocol werden veel afwijkingen effectief gedetecteerd. Dit gold voor de aanvullende testen

vitamine D, magnesium en vrij T4. De bijdrage van reflecterend testen is relatief groter wanneer een meer complexe combinatie van uitslagen moet worden beoordeeld, zoals bijvoorbeeld bij de diagnostiek van hemochromatose. De belangrijkste conclusie was dat reflex- en reflecterend testen complementaire strategieën zijn [Srivastava et al., 2010; Kratz en Laposata, 2002].

In een recente studie werd de effectiviteit van reflecterend testen nagegaan bij een verdenking op hemochromatose [Malton en Turnock, 2019]. In het geval van een verhoogd ferritine werd op basis van de beoordeling van de laboratoriumspecialist ijzer en transferrine(-verzadiging) toegevoegd. Indien de verzadiging hoger was dan 50% werd een gestandaardiseerd commentaar toegevoegd met een aanbeveling HFE genotypering uit te voeren. Van 43 aanbevelingen werden in 23 gevallen genetisch onderzoek uitgevoerd, waarbij in 13 gevallen een homozygote of compound heterozygote mutatie werd vastgesteld. Uitgaande van 381 gevallen waarbij ijzerbepalingen werden toegevoegd, is het NND 29,3 (het aantal patiënten dat wordt getest om één casus te vinden). Dit kan vergeleken worden met andere studies: 35 [Srivastava et al., 2010] en 18,8 [Paterson en Paterson, 2004].

### **Reflecterend testen – automatisering**

Reflecterend testen vraagt in de praktijk een grote inzet van laboratoriumspecialisten. Geautomatiseerde ondersteuning bij het interpreteren van uitslagen en bij het samenstellen van commentaar teksten – in de vorm van een software applicatie – maakt een effectieve implementatie van reflecterend testen beter mogelijk. Misschien zijn deze systemen zelfs noodzakelijk om deze service op een geharmoniseerde en systematische manier – en op voldoende grote schaal - mogelijk te maken met de huidige bezetting van laboratoriumspecialisten, met gegarandeerde continuïteit en kwaliteit.

### **LIS-toepassing**

De functionaliteiten van LIS-modules kunnen worden toegepast om reflecterend testen te ondersteunen. Behalve selectie van bepaalde specifieke afwijkende testuitslagen, kan ook gekozen worden voor het instellen van negatieve filters. Dit houdt in dat er een filter gezet kan worden op alle uitslagen die men niet wil zien, bijvoorbeeld alle uitslagen binnen de normaalwaarden van natrium. Door het kiezen van deze selectieve filters kan men het aantal rapporten dat moet worden gereflecteerd beperken tot die rapporten waar milde of meer extreme afwijkende waarden worden bereikt, of testen die incidenteel worden aangevraagd en separaat beoordeeld kunnen worden. Tevens kunnen in het LIS voor een aantal parameters (bijvoorbeeld ijzergebrek, vitamine D deficiëntie) automatische commentaren worden ingebouwd die ter validatie aan de laboratoriumspecialist klinische chemie worden getoond ter beoordeling. Daarnaast is het van belang om meerdere mogelijke commentaarteksten die afhankelijk zijn van het patroon of de historie van diverse combinaties van testuitslagen te standaardiseren in een separate tabel, zodat uniformiteit kan worden bereikt indien meerdere laboratoriumspecialisten hier gebruik van maken.

### **Software applicaties op het gebied van beslissingsondersteuning**

Geautomatiseerde ondersteuning van het toevoegen van commentaar lijkt onvermijdelijk als deze dienst op grotere schaal wordt aangeboden, met gegarandeerde continuïteit en kwaliteit

[Oosterhuis, 2019]. Verwacht wordt dat het proces van het geautomatiseerd ondersteunen van interpretatief commentaar aanzienlijk aan efficiëntie zal winnen wanneer reflecterend testen wordt toegepast bij laboratoriumtestresultaten die – door onvolledigheid – geen conclusie toelaten.

Sinds het begin van de toepassing van computers in de geneeskunde zijn er al expertsystemen ofwel programma's voor ondersteuning van klinische besluitvorming voorgesteld. McDonald beschreef in 1976 al een systeem met commentaarteksten, in de vorm van reminders aan artsen [McDonald 1976]. Deze toepassing van kennis ondersteunende systemen (*clinical decision support*, CDS) wordt breed verwacht en er wordt op geanticipeerd. Dit blijkt mede uit de visie van de NVKC zoals beschreven in de notitie "Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde 2025", waarin de toepassing van deze systemen wordt voorzien en ondersteund: het onderwerp Kunstmatige Intelligentie ofwel "Ons werk door computers" heeft direct betrekking op het bevorderen van de toepassing van CDS-systemen.

Ondanks deze verwachtingen zijn er momenteel slechts een beperkt aantal toepassingen beschikbaar waarmee interpretatief commentaar kan worden gegenereerd. Twee systemen vinden op beperkte schaal toepassing als medisch applicatie binnen de klinische chemie, zoals Gaston van de firma Gaston-Medical B.V.; Abbott kent het AlinIQ programma, waarbij het programma RippleDown van Pacific Knowledge Systems wordt toegepast. Ook Philips werkt met RippleDown, in combinatie met Labosys.

Op regels gebaseerde systemen zijn bedoeld om de kennis van domeinexperts vast te leggen, meestal in de vorm van *if-then*-beslisregels. Een op regels gebaseerd expertstelsel maakt het opslaan van grote hoeveelheden gegevens eenvoudiger. De regels helpen om de logica te verduidelijken die wordt gebruikt in het besluitvormingsproces, een voordeel ten opzichte van andere systemen, b.v. neurale netwerken, waar de redenering onnavolgbaar kan zijn. De huidige commerciële toepassingen op dit gebied zijn op regels gebaseerde systemen zoals het Gaston Lab systeem van Gaston Medical B.V. en het RippleDown-systeem van Pacific Knowledge Systems.

Het Gaston Lab systeem ontwikkeld door de ICT-onderneming Gaston Medical vormt een geavanceerd kennissysteemmodel met behulp van technieken van kunstmatige intelligentie. Het is een op richtlijnen gebaseerd beslissingsondersteunend systeem [De Clercq et al., 2001; De Clercq, 2003]. Momenteel wordt Gaston Lab o.a. toegepast voor interacties tussen geneesmiddelen en laboratoriumtestuitslagen [NVKC Werkgroep SMILE, 2019; Van Balveren et al., 2019]; met Gaston Pharma kunnen interacties tussen geneesmiddelen geïdentificeerd worden [Helmons et al., 2015].

*RippleDown Rules* (RDR) zoals toegepast door het systeem van Pacific Knowledge Systems is een algemene methode om stapsgewijs kennissystemen te bouwen, terwijl het systeem routinematig in gebruik is. Het begint met een leeg systeem en het wordt geleidelijk opgebouwd naarmate cases worden verwerkt. De laboratoriumspecialisten bouwen regels als een onderdeel van hun reguliere taken en kunnen verfijningsregels blijven toevoegen naarmate de eisen die het systeem stelt verder evolueren [Edwards, 2004; Compton et al., 2006]. De twee belangrijkste kenmerken van RDR om het toevoegen van kennis in context te vergemakkelijken zijn als volgt: wanneer een conclusie van het

systeem onjuist is, wordt er een verfijningsregel gekoppeld aan de onjuiste (te beperkte) regel, zodanig dat de verfijningsregel alleen wordt toegepast in dezelfde context, dat wil zeggen wanneer de bovenliggende regel ook geldig is. De gebruiker voegt alleen een regel toe om een bepaald geval te behandelen, zodat elke regel een bijbehorend geval heeft dat een hoeksteengeval (*cornerstone*) wordt genoemd. Als de expert een regel creëert die niet alleen van toepassing is op de zaak in kwestie, maar ook op andere hoeksteengevallen, wordt door het systeem gevraagd om voorwaarden aan de regel toe te voegen om de zaak van de andere hoeksteengevallen te onderscheiden, of om te accepteren dat de verfijningsregel moet gelden voor een van de hoeksteengevallen.

Aan de *interface* LIS en CDS worden speciale eisen gesteld, zoals de ervaring met RippleDown heeft geleerd. Daar heeft een evolutie in de koppeling plaatsgevonden. Aanvankelijk fungeerde hier een vorm van analyzerkoppeling als *interface*. In het LIS was het noodzakelijk om bij specifieke (combinaties van) aanvragen een trigger-testcode aan te maken die enerzijds het signaal vormt om die specifieke aanvraag naar een specifiek project (beslisboom) in het CDS te sturen. Het uiteindelijke commentaar wordt ook in deze trigger-testcode gerapporteerd. Hoewel deze werkwijze op zich goed functioneert voor specifieke vraagstellingen is het feitelijk niet mogelijk om commentaar te geven op andersoortige aanvragen. De meeste recente vorm van koppeling maakt gebruik van een REST-interface. Een REST-interface (*Representational State interface*) is een software-architectuur voor gedistribueerde mediasystemen, zoals het wereldwijde web. REST wordt veelal gebruikt voor het ontwerpen van *Application Programming Interfaces* (API) voor het internet, op de HTTP-standaard, maar is niet gelimiteerd tot HTTP en ook toepasbaar buiten APIs. Philips heeft voor Labosys een REST-interface gemaakt waarmee alle aanvragen, met de gewenste historische laboratorium resultaten, vanuit het LIS naar een specifiek distributieproject in het CDS kunnen worden gestuurd. In het CDS is het dan eenvoudiger mogelijk om middels beslisregels aanvragen naar een of meer specifieke projecten te sturen voor reflecterend testen. Op deze wijze is het mogelijk om in principe alle aanvragen te beoordelen en zo nodig van commentaar te voorzien.

Een CDS heeft eigenschappen waar LIS meestal niet voor zijn ontworpen. De meeste LIS kunnen een actueel testresultaat meestal uitsluitend vergelijken met het voorgaande resultaat. In een CDS project is het echter eenvoudig om gebruik te maken van bijvoorbeeld een *baseline* waarde van een test op basis van een serie historische resultaten, of een regel te maken om vast te stellen dat een parameter, zoals de nierfunctie (eGFR), in een periode van 6 maanden met meer dan 50% is afgenomen. Deze signalering kan dan worden uitgevoerd over aanvragen van specialisten én huisartsen en is van waarde om verdere nierschade te voorkomen.

Indien de keuze wordt gemaakt om reflecterend testen zonder computerondersteuning toe te passen, is het advies dit te beperken tot de niet-klinische productie. Als er meer laboratoriumaanvragen middels reflecterend testen worden afgehandeld dan er tijd beschikbaar is bestaat het gevaar dat een uitslag niet wordt becommentarieerd. De kracht van reflecterend testen ligt juist in het consequent en zorgvuldig toepassen van een welgekozen set aan regels.

Van belang blijft dat de laboratoriumspecialist de regie en het beheer houdt over reflecterend testen en toegevoegde commentaren. Niet alle combinaties van testuitslagen zijn doelmatig en efficiënt in



regels te vangen en kunnen aanvrager- en patiënt-specifiek zijn. De kennis van laboratoriumspecialisten m.b.t. interpretatie van complexe variaties/combinaties van uitslagen is cruciaal en bepaalt de meerwaarde van reflecterend testen zoals door laboratoria kan worden uitgevoerd.

### **Samenvatting**

Voor de uitvoering van reflecterend testen is enigerlei vorm van software ondersteuning noodzakelijk om tot een voorselectie te komen van relevante rapporten. Binnen het LIS kunnen eenvoudige of meer complexe beslisstrategieën worden toegepast. Gespecialiseerde applicaties waarmee beslissingsondersteuning verder kan worden ontwikkeld zijn beperkt verkrijgbaar. Er zijn geen kant en klare systemen met beslisregels beschikbaar.

### **Aanbeveling**

Aanpassingen in het LIS zijn noodzakelijk voor uitvoering van reflecterend testen. Het is ter overweging om daarvoor gespecialiseerde software toe te passen.

## **Hoofdstuk 5: Juridisch kader omtrent reflecterend testen**

### **Algemene toelichting**

Binnen welk juridisch kader moet reflecterend testen worden geplaatst en beoordeeld? Zoals eerder aangegeven is de definitie reflecterend testen zoals gehanteerd door de werkgroep als volgt:

*Het proces van interpreteren, becommentariëren en zo nodig toevoegen van testen door het laboratorium, teneinde de diagnostiek zinvol en doelmatig te completeren.*

De toegevoegde waarde van het reflecterend testen voor de aanvrager kan driedelig zijn: het uitsluiten van een diagnose, het bespoedigen van een eenduidige diagnose, en het verkrijgen van een diagnose wanneer de oorspronkelijke set van resultaten geen uitsluitsel geeft [Flankerend beleid bij (on)verwachte klinisch chemische laboratoriumuitslagen – inventarisatie, NVKC 2017].

De werkgroep is van mening dat het belangrijkste onderscheidende element bij reflecterend testen de informatievoorziening naar de aanvrager is. Of daarbij een aanvullend onderzoek al dan niet noodzakelijk wordt geacht is daarbij van minder belang dan het interpretatief commentaar.

De in Bijlage 2 opgenomen uitwerking van het juridisch kader is voorgelegd aan en afgestemd met juristen van het Kennis- en dienstverleningscentrum van de Federatie Medisch Specialisten. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste aspecten weergegeven.

Het laboratorium stelt zich tot doel om met het ter beschikking staande onderzoek een zo goed mogelijk antwoord te geven op de diagnostische vraagstelling teneinde zinvolle en doelmatige diagnostiek te leveren. Soms blijkt uit de rapportage van resultaten dat er geen eenduidige interpretatie, conclusie en/of diagnose mogelijk is. Door testen en/of interpretatief commentaar toe te voegen kan meer inzicht worden verkregen in een mogelijke oorzaak van de afwijkende (combinatie van) laboratoriumuitslag(en). Enerzijds wordt in het geval van het toevoegen van commentaar maximaal informatie gegenereerd uit de verkregen resultaten en anderzijds wordt er door het toevoegen van testen optimaal gebruik gemaakt van het afgenomen materiaal en hoeft er geen nieuwe bloedafname te worden verricht. Hiermee kan een order zinvol en doelmatig worden gecompleteerd.

Het toevoegen van interpretatief commentaar – bij uitslagen die daar aanleiding toe geven – vormt een integraal onderdeel van de consultverlenende taken van de laboratoriumspecialist [Van Rossum et al., 2020] en vindt plaats zonder expliciete toestemming van de aanvrager van laboratoriumdiagnostiek. Het toevoegen van testen dient echter met medeweten van de aanvrager te gebeuren. Dit kan vooraf (veelal telefonisch), na het signaleren van bijzondere bevindingen door de laboratoriumspecialist, of via een vastgelegde afspraak (dienstverleningsovereenkomst), waarbij wordt vastgelegd bij welke (combinatie van) uitslagen reflecterend testen wordt toegepast. Het reflecterend testen omvat meestal standaard opvolgdiagnostiek, die vooraf met de aanvrager(s) is afgesproken. Hierbij geldt de regel dat de opvolgdiagnostiek binnen de impliciete, vooraf gestelde diagnostische vraag past. In situaties waarbij de opvolgdiagnostiek niet binnen de diagnostische

vraag past of indien er sprake is van een toevalsbevinding, wordt contact opgenomen met de aanvrager alvorens aanvullende testen worden toegevoegd. Ook bij verstreckende opvolgdiagnostiek (onderzoek naar maligniteiten, erfelijkheidsonderzoek, vruchtbaarheidsonderzoek, kostbaar onderzoek) wordt vooraf contact opgenomen met de aanvrager.

Zoals eerder beschreven [Rapport Gezondheidsraad, 2014; Ploem, 2014; Gevers et al., 2019] beperkt de verantwoordelijkheid van de arts zich niet strikt tot datgene waarop diagnostiek of behandeling op een bepaald moment gericht zijn, maar dient de arts de patiënt ruimer te informeren als dat voor diens gezondheid van belang is. Bij het toepassen van reflecterend testen wordt informatie verkregen die binnen het domein van de oorspronkelijke hulpvraag van de patiënt ligt. Aangezien de laboratoriumspecialist doorgaans niet rechtstreeks contact heeft met de patiënt, is de aanvragend arts de aangewezen persoon om de patiënt te informeren over het eventueel inzetten van reflecterend testen, in het geval het laboratorium deze service aanbiedt en waarbij er afspraken (bijvoorbeeld in de vorm van een dienstverleningsovereenkomst) zijn gemaakt. Het laboratorium kan de aanvrager ondersteunen door hulpmiddelen te ontwikkelen die de informatievoorziening naar de patiënt faciliteren. Als hulpmiddel kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een flyer voor patiënten, die door de aanvragend arts kan worden gebruikt bij het geven van informatie over reflecterend testen. Deze flyer zou tevens kunnen worden opgenomen op de NVKC website – op de pagina voor patiënten (<https://www.nvkc.nl/patiënt>) – eventueel met een kopje ‘veel gestelde vragen’ (inclusief kostenaspect). Een andere optie is om een vakje op het aanvraagformulier op te nemen, dat aangekruist kan worden om aan te geven dat men akkoord is met reflecterend testen indien daar aanleiding voor is.

Let wel: de patiënt heeft ook het recht om reflecterend testen te weigeren.

### **In welke gevallen is er expliciete toestemming van de patiënt noodzakelijk?**

Volgens de WGBO is voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt vereist op basis van een *informed consent*. Aangezien de laboratoriumspecialist doorgaans niet rechtstreeks contact heeft met de patiënt, is de aanvrager van laboratoriumdiagnostiek de aangewezen persoon om de patiënt te informeren over het eventueel inzetten van reflecterend testen, in het geval het laboratorium deze service aanbiedt en waarbij er afspraken (bijvoorbeeld in de vorm van een dienstverleningsovereenkomst) zijn gemaakt. Bij onderzoek naar maligniteiten, erfelijkheidsonderzoek, vruchtbaarheidsonderzoek en kostbaar onderzoek ligt de beslissing over het eventueel toevoegen van opvolgdiagnostiek exclusief bij de behandelend arts, na overleg met de patiënt en diens toestemming. De laboratoriumspecialist kan hierbij een adviserende rol hebben.

### **Wat valt niet onder reflecterend testen?**

In het algemeen kan reflecterend testen worden toegepast om de diagnostiek conform de intentie van de behandelaar te completeren. Het doel hierbij is om de resultaten van de aangevraagde bepalingen te verduidelijken, door middel van becommentariëring of zo nodig door het toevoegen van een nieuwe bepaling. Het kan onverwachte en niet aan het ziektebeeld gerelateerde

bevindingen betreffen. Echter bij elke test kan men afwijkingen vinden die weliswaar weinig voorkomen en/of onverwacht zijn, maar die men – in theorie – bij de test zou kunnen verwachten. Zo kan een verhoogd CK wijzen op spierschade bij statinegebruik, maar het kan ook een aanwijzing zijn voor rhabdomyolyse die soms bij hypothyreoïdie optreedt. Niet elke aanvrager zal dit verband bekend zijn, maar deze interpretatie ligt wel besloten in deze testuitkomst.

Nevenbevindingen [Rapport Gezondheidsraad, 2014] worden niet meegenomen in de door de werkgroep gehanteerde definitie van reflecterend testen, aangezien deze bevindingen normaliter niet expliciet voortvloeien uit wat is aangevraagd. Een nevenbevinding kan binnen de klinische chemie worden uitgelegd als elke niet expliciet aangevraagde – maar wel relevante – bevinding waarbij de uitslag buiten het referentie-interval valt. In het NVKC rapport Flankerend beleid bij (on)verwachte klinisch chemische laboratoriumuitslagen – een inventarisatie [2017] werd voorgesteld om hiervoor de term '(on)verwachte laboratoriumuitslag' te gebruiken. In de praktijk betreft dit veelal uitslagen behorende bij een analysetechniek, die inherent leidt tot een set van uitslagen in plaats van een enkele uitslag van een analyt. In dergelijke voorkomende gevallen, heeft het laboratorium naast het aangevraagde analyt, ook informatie over andere analyten die met de analysetechniek zijn verkregen. Voorbeelden hiervan zijn aminozuur- of organische zuurprofielen bij erfelijk metabool onderzoek, massaspectrometrisch onderzoek bij endocrinologisch onderzoek, of een toevalsbevinding van een afwijkend hemoglobine molecuul bij regulier HbA1c onderzoek bij monitoring in het kader van diabetes.

In het kader van kostenbeheersing en doelmatige zorg is de laboratoriumspecialist verantwoordelijk voor effectief, efficiënt en patiëntgericht gebruik van middelen in de laboratoriumzorg. Het behoort tot de (minimum)normen voor de laboratoriumspecialist om, in goed overleg met de aanvrager, (mede-) verantwoordelijk te zijn voor de indicatiestelling van laboratoriumonderzoek. Bovendien heeft de laboratoriumspecialist de bevoegdheid om aanvragen voor onderzoek gemotiveerd te weigeren [Professionele Standaard Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, NVKC 2013]. Hoewel niet expliciet genoemd, ligt het stellen van een indicatie voor vervolgonderzoek – en het uitvoeren daarvan met het beschikbare materiaal – in het verlengde van deze norm.

### **Samenvatting**

Het toevoegen van testen die passen binnen de vooraf gestelde diagnostische vraag wordt in overleg met de aanvragers van laboratoriumdiagnostiek afgestemd. Het is de verantwoordelijkheid van de aanvrager om de patiënt te informeren over het toepassen van reflecterend testen door het laboratorium. Het laboratorium kan bij deze informatieplicht ondersteunen. Bij onderzoek naar maligniteiten, erfelijkheidsonderzoek, vruchtbaarheidsonderzoek en kostbaar onderzoek ligt de beslissing over het eventueel toevoegen van opvolgdiagnostiek exclusief bij de behandelend arts, na overleg met de patiënt en diens toestemming.

***Aanbeveling***

Het is raadzaam om de afspraken met specialisten over het toevoegen van testen (en de uitzonderingsgevallen) vast te leggen in een dienstverleningsovereenkomst, inclusief de informatieplicht naar de patiënt.

## **Hoofdstuk 6: Kosten en baten van reflecterend testen**

De economische effecten van reflecterend testen zijn divers. In dit hoofdstuk zullen twee perspectieven worden uitgewerkt: de kosten/baten analyse van het laboratorium en de kosten/baten analyse van de aanvrager/patiënt.

### **Kosten-batenanalyse voor het laboratorium**

Een kostprijsberekening kan op verschillende wijze worden uitgewerkt. De kosten van reflecterend testen kunnen beschouwd worden als een service die in principe op alle aanvragen betrekking heeft. De totale kosten van deze activiteit kunnen dientengevolge gelijk verdeeld worden over alle aanvragen. Alle aanvragen worden onderworpen aan een selectieproces (dat ten dele geautomatiseerd zal verlopen). De kosten kunnen echter ook toegerekend worden naar alleen die rapporten, waaraan daadwerkelijk testen en/of commentaar is toegevoegd. Aangezien reflecterend testen zowel het toevoegen van enkel commentaar, als het toevoegen van testen zonder of met commentaar inhoudt, zijn er variabele kosten per order. Overigens kan het laboratorium geen kosten in rekening brengen voor het toevoegen van interpretatief commentaar. In andere landen, zoals de VS, bestaat deze mogelijkheid wel [MacMillan et al., 2001]. Ongetwijfeld zou de invoering van het reflecterend testen gestimuleerd worden indien er een vergoeding (verrekening in DOT) tegenover zou staan.

De ervaring leert dat in de referentieziekenhuizen waar het reflecterend testen wordt toegepast ongeveer 1,5 uur per dag besteed wordt aan het beoordelen van gemiddeld 100 rapporten (Jeroen Bosch Ziekenhuis, Zuyderland Medisch Centrum). Naast deze tijdsinvestering kost het toevoegen van commentaar ook testreagens. Voorts vraagt het tijd en energie om het LIS, zo nodig aangevuld met beslissingsondersteunende software (Gaston, RippleDown) hiervoor in te richten.

Deze manier van reflecterend testen levert in de gezondheidsketen diverse voordelen op. In algemene zin levert het tijds winst op, wat leidt tot bevordering van het gezondheidswelzijn van de patiënt. Immers de snellere diagnostiek leidt tot een efficiënter diagnostisch proces, en daarmee meer duidelijkheid voor de patiënt en potentieel snellere formulering van beleid. Naast tijds winst, bespaart het potentiële polibezoeken uit, maar ook in de kliniek kan een sneller diagnostisch traject tijd en kosten besparen.

### **Samenvatting kostenberekening**

De kosten zijn alleen bij schatting aan te geven, aangezien het in een breed scala aan diagnostiek kan worden toegepast. Daarnaast verschilt de werkwijze per laboratorium: soms ligt de nadruk meer op het toevoegen van commentaren, soms voegt men juist vaker testen toe. Ook blijkt de mate waarin het reflecterend testen geautomatiseerd is sterk te verschillen. Dit heeft veel invloed op de kosten. In het onderstaande voorbeeld wordt relatief veel aanvullend onderzoek gedaan, en is sprake van weinig geautomatiseerd toevoegen van commentaar. De kosten geven daarmee een bovengrens aan; met aanpassingen kan een besparing gerealiseerd worden.

Gaan we uit van het toevoegen van gemiddeld 2,3 - 3,2 testen per geselecteerde order, een gemiddelde kostprijs per test van € 4,40, en gemiddeld 7 minuten beoordeling door een laboratoriumspecialist, dan zijn de kosten per becommentarieerd rapport ongeveer € 20,- tot € 24,-. Daar tegenover staat besparing van de kosten van een extra bloedafname met eventueel extra aanvullend onderzoek (zie Bijlage 3). Gaat men ervan uit dat op deze wijze gemiddeld 13,5 rapporten per dag op een totaal van ongeveer 500 rapporten op deze wijze geproduceerd worden, betekent dit € 275,- tot € 325,- per dag. Per rapport betekent dit € 0,53 tot € 0,63 extra kosten. Gaat men uit van gemiddeld 2 minuten beoordeling door een laboratoriumspecialist door toepassing van automatisering, dan zijn de kosten per becommentarieerd rapport ongeveer € 12,- tot € 16,-, en € 0,33 tot € 0,43 extra kosten berekend over alle rapporten.

### **Kosten-batenanalyse voor de aanvrager en patiënt**

Het toevoegen van test(s) vindt alleen plaats als deze logischerwijs en medisch inhoudelijk volgen uit de uitslag. Met andere woorden: de aanvrager zou deze in theorie en lege artis ook toegevoegd hebben om de diagnostiek te completeren. De laboratoriumspecialist past zijn specialistische kennis toe in het proces van het reflecterend toevoegen van test(s). Deze specifieke kennis zal niet altijd overlap vertonen met de kennis van de aanvragend specialist. Het onderzoek zou toch dienen te worden uitgevoerd, rekening houdend met het tegengaan van zowel onder- als overdiagnostiek. Op basis van deze redenering betekent reflecterend testen geen extra kosten. Daarnaast liggen de laboratoriumkosten in de tweede lijn reeds besloten in de diverse zorgproducten van de DBC. De baten voor de aanvrager en patiënt zijn substantieel en divers maar over het algemeen diffuus verspreid in de zorgketen. Hieronder volgen verschillende voorbeelden:

#### Voorbeeld 1

Anesthesiologen vragen poliklinisch, preoperatief, de bepaling van het hemoglobine aan bij operaties met een verhoogd bloedingsrisico. Tussen het signaleren van een microcytaire anemie en het inzetten van vervolgdagnostiek (doorgaans met een nieuwe afname) gaat normaliter enige tijd voorbij. Het reflectief toevoegen van een ferritine ten tijde van poliklinische afname ter inschatting van de ijzerstatus bij een evt. vastgestelde (milde) microcytaire anemie, zorgt voor een snellere diagnose en zo nodig snellere behandeling met ijzerpreparaten door de anesthesioloog, waardoor de patiënt een genormaliseerd hemoglobine kan hebben bij de operatie. Hiermee kan perioperatief een besparing van bloedproducten bereikt worden.

#### Voorbeeld 2

Wanneer een poliklinische patiënt wordt gescreend op een verhoogde bloedingsneiging door middel van o.a. stollingstests (aPTT/PT/PFA), wordt soms een verhoogde aPTT en PFA met normale PT gezien. In plaats van vervolgonderzoek bij een volgend polibezoek, kan de laboratoriumspecialist besluiten direct door te testen (zo nodig in overleg, afhankelijk van afspraken) met een mengproef en evt. passende Von Willebrand diagnostiek. Aldus heeft de aanvrager reeds bij een volgend polibezoek direct de passende laboratoriumuitslagen en kan – zonder oponthoud – verder op een evt. behandeling worden ingegaan.

#### Voorbeeld 3

Een vrouw in de perimenopauzale fase werd door haar arts onderzocht op mogelijke overgangsklachten. Het onderzoek liet een LH < 0,1 IE/L (referentiewaarde postmenopauzaal > 30 IE/L) en een FSH van 0,6 IE/L (referentiewaarde postmenopauzaal > 30 IE/L) zien. Deze lage waarden bracht de laboratoriumspecialist ertoe de mogelijkheid van een hypofyse-aandoening te overwegen. Aanvullend onderzoek bracht een verhoogd prolactine (6,1 IE/L, referentiewaarden 0,09 – 0,52 IE/L) aan het licht. Een macro-prolactine, dat een klinisch niet relevante verhoging van plasma prolactine veroorzaakt, werd uitgesloten door voorbehandeling met polyethyleenglycol. Vanwege het verhoogde prolactine werd een craniale MRI-scan uitgevoerd. Dit onderzoek liet een hypofysetumor zien (23 x 20 mm) die zich uitstrekte in het supracellulaire gebied. De visus van de patiënt was gelukkig onaantast en beeldvorming liet geen compressie van het optische chiasma zien.

#### Voorbeeld 4

Vergelijkende bevindingen m.b.t. het opsporen van een hypofyse aandoening werden gepubliceerd bij patiënten met een laag vrij T4, in combinatie met een laag/niet verhoogd TSH [Preiss et al., 2008]. In een prospectieve studie werden patiënten automatisch geselecteerd; in 15 maanden leidde deze screening tot het vinden van 10 nieuwe gevallen. Van 73.650 patiënten werd na een voorselectie bij 41 van hen een volledig aanvullend hormoononderzoek uitgevoerd, bestaande uit T3, LH, FSH, prolactine, cortisol, en testosteron (mannen). De auteurs concludeerden dat een aanzienlijk aantal gevallen van onverwacht hypopituitarisme kan worden gediagnosticeerd door reflecterend testen bij daarvoor geschikte monsters. Laboratoria bevinden zich volgens hen in een uitstekende positie om te helpen bij vroege identificatie van deze aandoening.

#### Wat zijn de kosten van in voorbeeld 3 en 4 genoemd aanvullend hormoononderzoek?

Uitgaande van de NZa tarieven (2019):

Prolactine	€ 6,11
Cortisol	€ 6,49
LH	€ 5,80
FSH	€ 5,51
Testosteron	€ 8,74
T3	€ 6,93

Totale kosten laboratoriumtesten (zonder additionele kosten): ongeveer € 40,-

Volledig hormoononderzoek bij 40 patiënten zou in totaal € 1.600,- kosten; hiermee worden echter 10 patiënten met een ernstige aandoening gediagnosticeerd = € 160,- per patiënt. We kunnen aannemen dat de kosten die in de behandeling worden bespaard door deze vroege diagnostiek aanzienlijk groter zijn.



#### Voorbeeld 5

Bij het autoriseren van uitslagen viel een hoge serum osmolaliteit op, in combinatie met een laag natrium en ureum. Daarom werd een glucosebepaling toegevoegd, de uitslag was normaal. Er moest een andere stof in het spel zijn. Daarop werd ethanol toegevoegd, en dit bleek inderdaad hoog. Overigens wezen andere uitslagen nauwelijks in de richting van chronisch alcoholgebruik: maanden daarvoor was ASAT 75 U/L en ALAT 39 U/L, terwijl het MCV en gGT eerder steeds normaal waren. In de status bleek overmatig alcoholgebruik wel bekend maar eerder geen aanleiding voor medisch handelen.

In dit geval was er door de arts een internist in consult gevraagd wegens het bij toeval ontdekte lage natrium. Dit betrof een elektronisch consult ('meedenkconsult'), met de conclusie dat er op grond van de gegevens moeilijk een uitspraak te doen is. De waarschijnlijkheidsdiagnose was een overmatige vochtinname bij medicatiegebruik en/of alcoholgebruik. Het advies was het laboratoriumonderzoek te herhalen, inclusief urineonderzoek, om na te gaan of er daadwerkelijk sprake was van een hypotone hyponatriëmie is. Er werd dus getwijfeld aan de hoge osmolaliteit waarvoor geen verklaring werd gegeven.

#### Kosten reflecterend testen:

Glucose:	€ 1,64
Ethanol	€ 13,14

Kosten consult internist (exclusief geadviseerd laboratoriumonderzoek): € 47,54 (DBC 039757)

In dit voorbeeld worden de kosten van reflecterend testen vergeleken met het alternatief van een elektronisch (eenmalig) consult dat lokaal als proef wordt uitgevoerd. Hieruit blijkt dat reflecterend testen een toegevoegde waarde heeft, omdat daarmee de diagnostiek met aanvullend onderzoek kan worden afgerond.

#### **Samenvatting**

De kosten van reflecterend testen kunnen op verschillende manieren worden bekeken. De bijdrage van het laboratorium bestaat uit arbeidstijd en middelen. Met voorbeelden kan aannemelijk gemaakt worden, dat de kosten al snel opwegen tegen een eventueel uitgespaarde verwijzing of andere aanvullende behandeling. De baten voor de patiënt, in de vorm van efficiëntere diagnostiek, laat zich moeilijk kwantitatief uitdrukken. Ook hier geldt, dat voordelen al snel opwegen tegen de nadelen. Kosten en baten vanuit het perspectief van de ziektekostenverzekeraar lopen hier niet mee parallel, aangezien er geen tarief is voor consultverlening door ondersteunend specialisten. De extra inspanning van het laboratorium zal daarmee vooral buiten het laboratorium een positieve uitwerking hebben op de kosten in de gezondheidszorg.

#### **Aanbeveling**

Gegevens betreffende kosten en baten kunnen dienen ter ondersteuning van het beslissingstraject om reflecterend testen als laboratorium toe te gaan passen.

## **Hoofdstuk 7: Implementatie reflecterend testen**

### **Wat heeft een vakgroep nodig alvorens te besluiten om reflecterend testen structureel aan aanvragers aan te gaan bieden?**

In de eerste plaats is toewijding vanuit de gehele vakgroep van laboratoriumspecialisten klinische chemie een vereiste. De implementatie van reflecterend testen is immers een dagelijks terugkerende inspanning en vergt een vakinhoudelijke bijdrage van alle laboratoriumspecialisten. Hierbij is het aan te bevelen dat minimaal twee vakgroepleden het voortouw en de verantwoordelijkheid hierin nemen en structureel tijd reserveren voor de implementatie van reflecterend testen. De verantwoordelijkheid omvat onder andere het organiseren, opzetten en uitbreiden van nieuwe onderdelen waarop reflecterend testen van toepassing zal zijn, het uitvoeren van operationele projecten (indicatiestelling en eventueel toevoeging van testen voor een bepaalde klinische vraagstelling) en het periodiek evalueren hiervan op basis van literatuuronderzoek en eventueel gewijzigde richtlijnen. Ten slotte is er een taak weggelegd om het reflecterend testen als geheel onder de aandacht van de aanvragers te brengen. Opvallend hierbij is dat voor een dergelijke inspanning nog steeds geen vergoeding (in termen van consulttarief voor 1<sup>e</sup> lijn dan wel verrekening in DOT voor 2<sup>e</sup> lijn) in rekening kan worden gebracht.

Reflecterend testen kan handmatig worden toegepast, maar gezien de grote hoeveelheid aan testen en de gewenste korte doorlooptijden is dit niet altijd praktisch haalbaar (zie hoofdstuk 4: Manieren van uitvoering reflecterend testen). Het geautomatiseerd toevoegen van commentaar of reflecterende testen biedt hiertoe een uitkomst. Dergelijke geautomatiseerde systemen vereisen echter een financiële investering. Voorafgaand aan de implementatie van reflecterend testen zal de vakgroep dan ook een kosten-baten analyse moeten opstellen; in hoofdstuk 6 (Kosten en baten van reflecterend testen) wordt hier verder op ingegaan.

### **Welke uitgangspunten dient de vakgroep vast te stellen bij de start van implementatie?**

Bij de start van reflecterend testen is het belangrijk te definiëren aan welke specialismen men deze dienst wil aanbieden en voor welke specifieke probleemstellingen. Maak daarom afspraken (en leg deze zo nodig vast in een dienstverleningsovereenkomst) met afzonderlijke specialismen voor reflecterend testen en probeer te bewerkstelligen dat er voldoende informatie beschikbaar is om zinnig commentaar te kunnen leveren. In richtlijnen of professionele standaarden staat veel praktisch bruikbare informatie op basis waarvan commentaren of aanvullende testen toegevoegd kunnen worden. Dergelijke informatie is doorgaans niet opgesteld in een vorm die zich eenvoudig laat vertalen naar reflecterend testen. De laboratoriumspecialist zal dan ook een inspanning moeten leveren om een richtlijn te vertalen naar een praktisch toepasbare set aan regels. Het is mogelijk om regels voor reflecterend testen over te nemen van een ander laboratorium, maar de praktijk leert dat er per ziekenhuis grote verschillen kunnen bestaan tussen de wensen en behoeftes van de aanvragers. Probeer de informatie uit een richtlijn dan ook in gezamenlijkheid met een specialist te vertalen naar voor hen bruikbare informatie met als doelstelling duidelijke meerwaarde te creëren.

Evalueer deze meerwaarde achteraf, bijvoorbeeld met behulp van een enquête, en bouw van daaruit het reflecterend testen verder uit. Het aanvankelijke doel van reflecterend testen zal gericht moeten zijn op indicaties met de grootste meerwaarde, in een latere fase kan de focus verschuiven naar verfijning en compleetheid.

### **Hoe kan een vakgroep praktisch te werk gaan bij de implementatie van reflecterend testen?**

Ga bij de opzet het liefst projectmatig en per probleemstelling te werk. Ga zoveel mogelijk uit van richtlijnen, en betrek ook de specialismen bij de inhoud van het reflecterend testen. Men zal ervaren dat richtlijnen geen algoritmen zijn. Anders gezegd, een richtlijn geeft bij een vermoedelijke aandoening vaak wel aan in welke richting, of in welke mate een of meerdere parameter afwijken, maar over combinaties van kwantitatieve resultaten wordt geen meestal uitspraak gedaan. Door uit te gaan van een probleemgeoriënteerde vraagstelling kan reflecterend testen of de toevoeging van commentaar zeer specifiek worden toegepast. Bij een aanvraag voor monitoring c.q. controle na herstel is in het algemeen het opnieuw toevoegen van commentaar of aanvullende testen niet altijd gewenst.

Indien bij reflecterend testen gebruik wordt gemaakt van beslissingsondersteunende software (CDS) is het zeer behulpzaam om ook de aanvraaginformatie in een testcode te coderen. Op die manier kan de klinische informatie die een aanvrager impliciet meegeeft gebruikt worden bij het interpreteren, reflexen en reflecteren.

Soms doen zich situaties voor waarbij de laboratoriumspecialist door de aanvrager op het verkeerde been gezet wordt. Dit gebeurt bijvoorbeeld wanneer een aanvraagpakket wordt 'misbruikt' omdat het een snel toegankelijk screenend pakket is, dat echter niet past bij de situatie van de patiënt. Een aanvraag "controle na 3 maanden" of "controle jaarlijks" voor diabetes mellitus patiënten wordt nogal eens misbruikt voor niet-diabeten. Uit de reeds beschikbare informatie blijkt dan dat er nooit eerder een afwijkend glucose of HbA1c is gemeten.

Verschillende manieren van reflecterend testen zijn mogelijk, handmatig versus geautomatiseerd. Het is arbeidsintensief om zonder afdoende geautomatiseerde ondersteuning over te gaan op reflecterend testen. Daarnaast wordt het ook een grote uitdaging om consequent reflecterend commentaar te geven, zeker met meerdere collega's. Echter, om te beginnen is het zeker niet onmogelijk, en misschien wel aan te bevelen om een aantal onderwerpen te nemen waarbij zeker commentaar gewenst is en daarbij de vraagstellingen en uitwerkingen te doen behulp van een Excel bestand. Een anemieprotocol leent zich daar bijvoorbeeld goed voor; dit geeft al snel inzicht. Later kunnen regels eventueel in een CDS-systeem worden overgenomen om patiënten te classificeren en te formuleren welke aanvullende testen gewenst zijn om de diagnostiek te completeren en een consulttekst te genereren. Bij gebruik van alleen een LIS kan met behulp van een werklijst worden bijgehouden bij welke patiënten extra testen zijn toegevoegd.

### **Samenvatting**

Implementatie van reflecterend testen vereist een continue terugkerende inspanning en vakinhoudelijke bijdrage vanuit de gehele vakgroep van laboratoriumspecialisten klinische chemie waarvoor toewijding noodzakelijk is. Geautomatiseerde systemen voor reflecterend testen leveren

een nuttige bijdrage om reflecterend testen gestandaardiseerd en op grotere schaal toe te passen. Dergelijke systemen vragen echter om een financiële investering. De inhoud van reflecterend testen dient met de aanvragers te worden afgestemd en wordt bij voorkeur zo veel mogelijk gebaseerd op een richtlijn of professionele standaard. Implementatie van reflecterend testen is een dynamisch proces, door de jaren heen blijft het onderhouden en verder ontwikkelen noodzakelijk.

## Discussie en aanbevelingen

Zoals beschreven in voorgaande paragrafen dient reflecterend testen een belangrijk doel: namelijk diagnostiek zo zinvol en doelmatig mogelijk te completeren. Hiertoe zijn behoeften onder clinici geïnventariseerd, indicatiegebieden geëxploreerd, manieren van uitvoering beschreven, kosten en juridische aspecten onder de loep genomen en is uiteindelijk een implementatieplan geformuleerd.

Hieronder volgen de belangrijkste discussiepunten en aanbevelingen.

De werkgroep heeft reflecterend testen breed gedefinieerd als het proces van interpreteren, becommentariëren en zo nodig toevoegen van testen, teneinde de diagnostiek zinvol en doelmatig te completeren. Deze vorm van testen wordt volgens wetenschappelijke publicaties overwegend positief gewaardeerd door zowel huisartsen als specialisten en patiënten (Hoofdstuk 1: Achtergrond). De behoefte onder specialisten is eenduidig: men wil in de meeste gevallen meer dan alleen een getal. Met wat variatie in het spectrum van beschouwend naar snijdend wil men ofwel duiding of aanvullend onderzoek, met of zonder overleg, en zo nodig op basis van gemaakte afspraken (Hoofdstuk 2: Inventarisatie van behoefte aan reflecterend testen).

Om goed aan te sluiten op behoefte c.q. verwachtingen vanuit de kliniek, is het raadzaam per specialisme afspraken te maken bij welke indicaties reflecterend testen gewenst is. Voorts kan er een onderscheid gemaakt worden tussen poliklinische en klinische patiënten. Naar de mening van de werkgroep kan het reflecterend testen met name ingezet worden bij poliklinische patiënten, waarbij het laboratorium de tijd heeft het reflecterend testen uit te voeren. In situaties waar de tijd tussen analyse en interventie beperkt is lijkt reflecterend testen minder toepasbaar, met name in de kliniek en zeker bij afdelingen zoals de SEH. De tijdsdruk die hiermee gepaard gaat, eist een te grote inspanning en legt een te grote claim op de beschikbare tijd en formatie van de laboratoriumspecialisten (Hoofdstuk 3: Indicatiestellingen voor reflecterend testen).

Ten aanzien van de manier van uitvoeren van het reflecterend testen kan het laboratorium gebruik maken van verschillende methoden. Het proces begint met de identificatie van specifieke afwijkingen of patronen van uitslagen in het LIS. De laboratoriumspecialist kan daarmee – al dan niet met beslissingsondersteunende software – het reflecterend testen uitvoeren. Hierbij is het van belang dat de laboratoriumspecialist de regie en het beheer houdt over het toevoegen van commentaar en/of aanvullende testen. Niet alle combinaties van testuitslagen zijn doelmatig en efficiënt in beslisregels te vangen en bovendien kunnen deze aanvrager- of patiënt-specifiek zijn. De kennis van laboratoriumspecialisten in de interpretatie van complexe combinaties van uitslagen is cruciaal en bepaalt in belangrijke mate de meerwaarde van reflecterend testen (Hoofdstuk 4: Manieren van uitvoering reflecterend testen).

De afspraken die met een specialisme worden gemaakt t.a.v. het indicatiegebied van het reflecterend testen kunnen worden vastgelegd in een dienstverleningsovereenkomst (of

vergelijkbaar document). Hierin dient ook te worden vermeld dat het aan de aanvragers van het laboratoriumonderzoek is om de patiënt te informeren over het toepassen van het reflecterend testen door het laboratorium. Het laboratorium kan bij deze informatieplicht ondersteunen (Hoofdstuk 5: Juridisch kader omtrent reflecterend testen).

De kosten maar vooral de baten van het reflecterend testen zijn slechts bij schatting in een kosten-batenanalyse aan te geven. Hierbij speelt een rol dat de kosten afhankelijk zijn van de aard van de laboratoriumafwijkingen en de aard van de aandoening van een patiënt. Ook de baten zijn niet altijd eenduidig in kaart te brengen, omdat deze veelal verspreid in de zorgketen tot uiting komen. Onderzoeksgegevens op dit gebied zijn schaars. Wat echter wel kan worden gesteld is dat in veel gevallen het potentieel een extra bloedafname bespaart. Voorts voegt het reflecterend testen zowel snelheid, efficiëntie als kennis en kunde van de laboratoriumspecialist aan het diagnostisch proces toe. In algemene zin levert dit tijdsinstaat op in de keten, wat leidt tot bevordering van het gezondheidswelzijn van de patiënt. Immers de snellere diagnostiek leidt tot een efficiënter diagnostisch proces, en daarmee sneller duidelijkheid voor de patiënt en potentieel snellere formulering van beleid. Deze tijdsinstaat spaart potentiële polibezoeken uit maar ook in de kliniek kan een sneller diagnostisch traject tijd en kosten besparen (Hoofdstuk 6: Kosten en baten van reflecterend testen). Helaas is er (nog) niet voorzien in een tarief voor consultatie (of verrekening in DOT) door ondersteunende specialisten zoals in de klinische chemie. Dit zou voor reflecterend testen een krachtige stimulans betekenen.

Implementatie van reflecterend testen in de tweede lijn kan stapsgewijs per specialisme op basis van gemaakte afspraken plaats vinden (Hoofdstuk 7). Aangezien het reflecterend testen een continu terugkerende inspanning en vakinhoudelijke bijdrage vereist, is toewijding vanuit de gehele vakgroep van laboratoriumspecialisten klinische chemie noodzakelijk. Indien men reflecterend testen op grotere schaal wil toepassen kan men overwegen om hiervoor beslissingsondersteunende software in te zetten en deze naar wens in te richten voor de lokale situatie.

Kortom, reflecterend testen is goed te doen, speelt in op een behoefte van klinici en heeft een positief effect op de gezondheidszorg. Ofwel: aan de slag!

## **Kennishiaten**

### **Kosten-batenanalyse**

Van de extra kosten van het toevoegen van bepalingen en de besparingen door het voorkomen van extra bloedafname is nog een schatting te maken. Het wordt lastiger om baten in kaart te brengen: het eerder stellen van een diagnose, uitsparen van eventueel extra onderzoek, minder andere zorgkosten en minder ziektelast. Specifieke onderzoeksgegevens op dit gebied zijn niet beschikbaar.

### **Beslissingsondersteunende software**

Op het gebied van software applicaties zijn er slechts beperkt systemen op de markt beschikbaar. Kennis van deze systemen en optimale toepassing ervan vraagt nog aanvullend onderzoek.

## Referenties

- AACC Task Force on the Changing Practice Environment. The changing environment for the practice of clinical chemistry. *Clin Chem* 1996; 42: 91-95.
- Ajzner É. Adding value in the postanalytical phase. *EJIFCC* 2016; 27: 166-173.
- Athena Society. The future of clinical chemistry and its role in healthcare: a report of the Athena Society. *Clin Chem* 1996; 42: 96-101.
- Barlow IM. Are biochemistry interpretative comments helpful? Results of a general practitioner and nurse practitioner survey. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 88-90.
- Barlow IM. Do interpretative comments influence patient management and do our users approve of the laboratory 'adding on' requests? A follow-up General Practitioner and Nurse Practitioner survey. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 85-86.
- Clayton PD, Evans SR, Pryor T, Gardner RM, Haug PJ, Wigertz OB, Warner HR. Bringing HELP to the clinical laboratory – use of an expert system to provide automatic interpretation of laboratory data. *Ann Clin Biochem*. 1987; 24 (Suppl 1): 5-11.
- Compton P, Peters L, Edwards G, Lavers TG. Experience with Ripple-Down Rules. In: Macintosh A, Ellis R, Allen T, editors. Applications and innovations in intelligent systems XIII. SGAI 2005. London: Springer, 2006.
- Darby D, Kelly AM. Reflective testing – what do our service users think? *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 361-368.
- De Clercq PA, Hasman A, Blom JA, Korsten HH. Design and implementation of a framework to support the development of clinical guidelines. *Int J Med Inform* 2001; 64: 285-318.
- De Clercq PA. Guideline-based decision support in medicine. Thesis. The Netherlands: Technische Universiteit Eindhoven, 2003. ISBN 90-9016967-9. <https://pure.tue.nl/ws/files/2335575/200311945.pdf>
- Dominiczak MH. Laboratory medicine: the need for a broader view the 'multiple bundle' model of clinical laboratory function. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 97-100.
- Dons RF. Interpretive reporting of laboratory data: proposed criteria to qualify as a high-quality, limited clinical pathology consultation. *Endocr Pract*. 1996; 2: 255-260.
- Edwards GA. Expert systems for clinical pathology reporting. *Clin Biochem Rev* 2008; 29: S105-109.
- Elnenaï M, Minney D, Clarke DB, Kumar-Misir A, Imran SA. Reflex and reflective testing strategies for early detection of pituitary dysfunction. *Clin Biochem* 2018; 54: 78-84.
- European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70: 141-156.
- Flankerend beleid bij (on)verwachte klinisch chemische laboratoriumuitslagen – een inventarisatie. NVKC, 2017. <https://www.nvkc.nl/sites/default/files/Flankerend%20beleid%20bij%20on%29verwachte%20klinisch%20chemische%20laboratoriumuitslagen%20-%20inventarisatie.pdf>
- Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, Studdert DM. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 488-496.
- Gaston Medical B.V. <https://www.gastonmedical.nl/>
- Gevers JKM, Ploem MC, Van Harten WH. Opnieuw contact zoeken met de patiënt: een artsenplicht? *TvGR* 2019; 43: 189-198.



Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1493–1499.

Helmons PJ, Suijkerbuijk BO, Nannan Panday PV, Kosterink JG. Drug-drug interaction checking assisted by clinical decision support: a return on investment analysis. *J Am Med Inform Assoc* 2015; 22: 764-772.

Hickner J, Thompson PJ, Wilkinson T, Epner P, Sheehan M, Pollock AM, Lee J, Duke CC, Jackson BR, Taylor JR. Primary care physicians' challenges in ordering clinical laboratory tests and interpreting results. *J Am Board Fam Med.* 2014; 27: 268–274.

ISO 15189:2012. Medical laboratories — Requirements for quality and competence.

Jones BJ, Twomey PJ. Comparison of reflective and reflex testing for hypomagnesaemia in severe hypokalaemia. *J Clin Pathol.* 2009; 62: 816-819.

Khromova V, Gray TA. Learning needs in clinical biochemistry for doctors in foundation years. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45: 33-38.

Kratz A, Laposata M. Enhanced clinical consulting—moving toward the core competencies of laboratory professionals. *Clin Chim Acta* 2002; 319: 117-125.

Laposata, M. Providing value-added services. *Adv Administrators Lab* 2000; 9: 14-15.

Laposata M. Patient-specific narrative interpretations of complex clinical laboratory evaluations: who is competent to provide them? *Clin Chem.* 2004; 50: 471-472.

Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kashalo MS, Dighe AS. Physician survey of a laboratory medicine interpretive service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1424-1427.

MacMillan DH, Soderberg BL, Laposata M. Regulations regarding reflexive testing and narrative interpretations in laboratory medicine. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: S129–132.

Malton K, Turnock D. A short report: Reflective testing in the diagnosis of hereditary haemochromatosis: results of a short retrospective study. *Ann Clin Biochem* 2019; 56: 408-410.

McDonald CJ. Use of a computer to detect and respond to clinical events: its effect on clinician behavior. *Ann Int Med* 1976; 84: 162.

McQueen MJ. Evolution or revolution in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 89-90.

Meerjarenbeleidsplan NVKC 2009-2013: “Van meten naar consult, van chemisch naar medisch”. 2009; NVKC, Utrecht. <https://www.nvkc.nl/sites/default/files/leden/meerjarenbeleidsplan2009-2013.pdf>

Nederlandse Zorgautoriteit (NZA), 2019. <https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx>

NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie, 2014. <https://www.nhg.org/standpunten/nhg-standpunt-diagnostiek-van-vitamine-b12-deficientie>

NVVC Werkgroep SMILE. Signaleringsysteem voor interferenties van medicatie op laboratorium-uitslagen, 2019. [https://www.nvkc.nl/sites/default/files/SMILE\\_eindverantwoording%20project%20SKMS\\_221019\\_0.pdf](https://www.nvkc.nl/sites/default/files/SMILE_eindverantwoording%20project%20SKMS_221019_0.pdf)

Oosterhuis WP. Adding clinical utility to the laboratory reports: automation of interpretative comments. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 365-370.

Oosterhuis WP, Keuren JF, Verboeket-van de Venne WP, Soomers FL, Stoffers HE, Kleinveld HA. Eigen inbreng van het laboratorium – huisartsen positief over ‘reflecterend testen’. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A486.

Oosterhuis WP, Kleinveld HA. ‘ Reflecterend ’ testen: het laboratorium ondersteunt de huisarts actief met professioneel vervolgonderzoek. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007; 32: 266-267.

Oosterhuis WP, Van der Horst M, Van Dongen K, Ulenkate HJ, Volmer M, Wulkan RW. Prospectieve vergelijking van het stroomschema voor laboratoriumonderzoek van anemie uit de NHG-standaard 'anemie' met een eigen, inhoudelijk en logistiek alternatief stroomschema. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 2326-2332.

Pacific Knowledge Systems. <https://pks.com.au>

- Paterson JR, Paterson R. Reflective testing: how useful is the practice of adding on tests by laboratory clinicians? *J Clin Pathol* 2004; 57: 273-275.
- Paterson SG, Robson JE, McMahon MJ, Baxter G, Murphy MJ, Paterson JR. Reflective testing: what do patients think? *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 369-371.
- Plebani M. Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory– clinical interface. *Clin Chim Acta*. 2009; 404: 46-51.
- Ploem C. Handling unsolicited findings in clinical care: a legal perspective. *Eur J Health Law* 2014; 21: 489-504.
- Preiss D, Todd L, Panarelli M. Diagnosing unsuspected hypopituitarism in adults from suggestive thyroid function test results. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 70–75.
- Professionele Standaard Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. NVKC, 2013.  
<https://www.nvkc.nl/sites/default/files/1.pdf>
- Rapport Gezondheidsraad, 2014. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg.  
[https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201413\\_nevenbevindingen\\_bij\\_diagnostiek\\_in\\_de\\_patiëntenzorg\\_0.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201413_nevenbevindingen_bij_diagnostiek_in_de_patiëntenzorg_0.pdf)
- Richtlijn Chronische nierschade. NIV/NHG, 2018.  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische\\_nierschade\\_cns/startpagina\\_-\\_chronische\\_nierschade\\_cns.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-_chronische_nierschade_cns.html)
- Richtlijn Consultverlening door specialisten laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie). NVKC, 2012.  
<https://www.nvkc.nl/sites/default/files/5.pdf>
- Richtlijn (Erfelijke) dyslipidemie in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn. NIV, 2018.  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke\\_dyslipidemie\\_in\\_de\\_2e\\_en\\_3e\\_lijn/startpagina\\_dyslipidemie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/startpagina_dyslipidemie.html)
- Richtlijn Hereditaire hemochromatose (HH). NIV, 2018.  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hereditaire\\_hemochromatose\\_hh/startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hereditaire_hemochromatose_hh/startpagina.html)
- Richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie. NVKC, 2012. <https://www.nvkc.nl/sites/default/files/6.pdf>
- Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (verdiepingsmodules). Zorginstituut Nederland, 2016.  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>
- Singh H, Giardina TD, Meyer AN, Forjuoh SN, Reis MD, Thomas EJ. Types and origins of diagnostic errors in primary care settings. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 418-425.
- Smith ML, Raab SS, Fernald DH, James KA, Lebin JA, Grzybicki DM, Zelic C, West DR. Evaluating the connections between primary care practice and clinical laboratory testing: a review of the literature and call for laboratory involvement in the solutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 120-125.
- Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, Hiney A, Fletcher C, Murphy MJ. Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 223-227.
- St Peter RF, Reed MC, Kemper P, Blumenthal D. Changes in the scope of care provided by primary care physicians. *N Engl J Med* 1999; 341: 1980-1985.
- Stanfliet JC, Macauley J, Pillay TS. Quality of teaching in chemical pathology: ability of interns to order and interpret laboratory tests. *J Clin Pathol*. 2009; 62: 664-666.
- Van Balveren J, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, De Graaf A, Musson R, Oosterhuis W, Van der Sijs I, Verheul R, Kusters R, Hoedemakers R. Real-time monitoring of drug-laboratory test interactions with an automated decision support application. *Clin Chim Acta* 2019; 493: S531-532.
- Vanker N, Faull NHB. Laboratory test result interpretation for primary care doctors in South Africa. *Afr J Lab Med*. 2017; 6: 453.

Van Rossum AP, Verboeket-van de Venne WPHG, Oosterhuis WP, namens de NVKC Werkgroep Leidraad voor implementatie en uitvoering van reflecterend testen. Reactie op artikel "Laboratoriumonderzoek op aanvraag van de huisarts en het eigen risico in de zorgverzekering". Geaccepteerd voor publicatie in TvGR, 2020.

Verboeket-van de Venne WP, Oosterhuis WP, Keuren JF, Kleinveld HA. Reflective testing in the Netherlands: usefulness to improve the diagnostic and therapeutic process in general practice. Ann Clin Biochem 2009; 46: 346-347.

Verboeket-van de Venne WP, Oosterhuis WP, De Waard H, Van 't Sant P, Kleinveld HA. Reflective testing has a favorable effect on assessing case reports by general practitioners. Clin Chem Lab Med 2011; 49: S663.

WGBO. [https://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/2012-06-13#Boek7\\_Titeldeel7\\_Afdeling5](https://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/2012-06-13#Boek7_Titeldeel7_Afdeling5)

Williamson R. Does clinical chemistry have a future? Clin Chem Lab Med 1998; 36: 509.

Wu AH. Improving the utilization of clinical laboratory tests. J Eval Clin Prac 1998; 4: 171-181.

## **Bijlage 1: Inventarisatie van behoefte aan reflecterend testen**

Gynaecologie
In zijn algemeenheid zou ik meer voelen voor 'reflecterend testen na akkoord', dus dat er eerst wordt teruggekoppeld, en als de clinicus akkoord geeft de andere bepalingen worden ingezet. Zo hou je nog enige controle, de clinicus kent de patiënt en weet of in dit geval het uitgebreidere testen zinvol is.
Reflecterend testen lijkt soms zeer wenselijk, echter het gevaar schuilt erin dat het lab reeds wordt doorgevoerd, zonder dat aanvullende informatie bekend is waardoor niet alles nodig was.
Soms is het lastig om aan te geven waar de voorkeur naar uit gaat. Overwegingen om alleen commentaar te krijgen zijn de koppeling met kliniek en financiële uitgangspunten.
Vooraf afhankelijk van de expertise van de aanvrager. Om deze reden lijkt commentaar altijd goed: je moet nadenken wat de uitslag nu zegt en wat een nuttige aanvullende test is. De optie om een reflecterende test uit (spijt)serum na afname van de test te kunnen verrichten zou dit gemakkelijk maken; men kan overleggen of deze ingezet dient te worden.

Kindergeneeskunde
Goed idee. Met vitamine B12 werkt het erg goed dat evt. doorgetest wordt, net als bij TSH. Commentaar en leren is altijd zeer welkom!!
Sommige zaken moet je eerst met ouders bespreken of ze het überhaupt willen weten, bijv. bij hemoglobinopathie. En ook bij coeliakie. Voorwaarde dat kind niet nogmaals geprikt hoeft te worden voor extra testen. Is er een systeem te bedenken dat wij commentaar lezen en dan kunnen aanvinken of we vervolgtesten willen? Dan kunnen we hierover zo nodig nog eerst met de ouders van gedachten wisselen.
Wordt bij dit reflecterend testen er vanuit gegaan dat er uit de reeds verkregen monsters nader onderzoek kan worden verricht of moet de patiënt opnieuw geprikt worden? Want dat maakt voor mij wel uit.
Ik zou wel graag commentaar ontvangen, maar m.i. is de klinische informatie belangrijk om over vervolgbeleid te beslissen. Vragen: 1. wegen extra kosten op tegen meerwaarde (wordt <i>value</i> toegevoegd?) 2. <i>informed consent</i> en toestemming.
M.i. bij veel casussen commentaar goed; m.n. ook als het gaat om hoe je de afwijkende uitslag moet interpreteren. Bijvoorbeeld: is die echt laag en is de test sensitief. Echter een bepaalde kennis wordt wel van de medisch specialist vereist en de arts-assistenten moeten ook uitgedaagd worden om zelf over uitslagen na te denken en een plan te maken. Hierin moet dus wel een balans zijn.

Cardiologie
Ik ben voorstander van de uitleg, DD suggesties en het al bepalen van relevante vervolgdagnostiek.
Testen waarbij een uitslag meer in de richting van een internistisch probleem gaat heeft alleen commentaar. Bij waarschijnlijk cardiologische problematiek verwacht ik reflecterend testen.

## Interne geneeskunde

Ik vind dit een mooie aanvullende service van het laboratorium. Risico is wel overdiagnostiek bij patiënten bij wie in het verleden of elders de diagnose al is gesteld maar dat het lab dit niet weet. Is dus niet altijd kosteneffectief.

Bij veel casuïstiek is het antwoord afhankelijk van welk specialisme de test aanvraagt, en of een bepaalde afwijking al bekend is bij een patiënt. Het heeft geen zin om telkens opnieuw de aanvullende tests in te zetten. Daarnaast ben ik ervan uitgegaan dat het commentaar van het laboratorium algoritme-gegenereerd is. Het lijkt me dus niet nuttig als er daadwerkelijk iemand gaat zitten nadenken over de labuitslagen, dat vind ik onze taak.

Reflecterend testen is prima als er geen andere opties zijn. Verlengde aPTT = mengproef, afwijkend Na = osmol. Maar vaak zijn er nog andere opties (bijv. niets doen), dan hoeft ik niet alvast aanvullende testen.

Algemene opmerkingen:

- Het reflecterend testen kan een efficiëntieslag betekenen en de kans om diagnoses te missen verkleinen (althans dat zou de intentie moeten zijn). Echter onder sommige omstandigheden (bijv. bij hyponatriëmie) hangt de interpretatie van de klinische context af en kan aanvullende commentaar (niet in de hierboven geschetste casus) misleidend zijn.
- Wat als het aanvragend specialisme anders dan interne geneeskunde is en hier niets mee doet? Krijgt interne geneeskunde dan alles doorgespeeld?
- Ook zal commentaar geleverd worden omtrent het opleidingsaspect, echter het gaat primair om patiëntveiligheid.

Reflecterend testen is soms heel handig (patiënten op poli hoeven wellicht hierdoor 1x minder te komen), soms echter ook niet nodig. Een knopje aanzetten bij de order met: "indien geïndiceerd reflecterend testen" zou ideaal zijn om aan of uit te vinken bij het aanvragen van bloed. Als er bij follow-up bloed wordt geprikt ter controle en de waarde verbetert maar is nog niet normaal, is reflecterend testen niet nodig.

Buiten eventuele andere situaties zou ik u er op willen wijzen dat het geautomatiseerd inzetten van diagnostiek naar een eventuele hemoglobinopathie natuurlijk uitsluitend in overleg met de patiënt mag gebeuren, mede gezien de implicaties die een dergelijke congenitale aandoening met zich mee kan brengen.

Bouwen jullie iets in dat als afwijkingen al bekend zijn er niet overbodige testen worden gedaan? Bijvoorbeeld in de CLL uitslag? Anders leidt dit juist tot overdiagnostiek...

## Anesthesiologie

Mooi initiatief. Echter, ik denk dat voor de "algemene" anesthesioloog geldt, dat hij geen nadere analyse doet naar de oorzaak van een anemie, laat staan andere labafwijkingen. Bij dergelijke labafwijkingen, wordt een patiënt doorverwezen naar de internist of hematoloog die diagnosticeert en behandelt. Reflecterend testen is wellicht zinvol op OK bij stollingsstoornissen, elektrolytstoornissen (hyperkaliëmie, hyperglycemie) en metabole acidose.

Ik denk dat reflecterend testen o.b.v. stroomschema's veel onnodige diagnostiek kan voorkomen omdat initieel volstaan kan worden met een beperkte aanvraag. Op indicatie wordt dit dan uitgebreid. Dat lijkt me zeker zinvol.

Wij zien regelmatig een (milde) trombocytose bij preoperatief onderzoek, is het mogelijk hierbij reflecterend testen toe te passen? Verder vind ik het concept *an sich* van grote toegevoegde waarde en zal in de meeste gevallen leiden tot een afname in *delay* en adequater opsporen van afwijkingen. Wel vraag ik me af wie verantwoordelijk is voor het vervolg van de gevonden afwijkingen (in de meeste gevallen waarschijnlijk een verwijzing naar de internist), dat zou de hoofdbehandelaar (operateur) moeten zijn maar daar moeten dan wel goede afspraken over worden gemaakt.

Heelkunde
Bij klinische patiënten zou het veel toegevoegde waarde hebben.
Ik vind alle reflecties prettig en extra info geven. Probleem is natuurlijk wel dat het hier om duidelijke voorbeelden gaat met consequenties. De bepalingen zijn natuurlijk wel kosten verhogend, en ik vraag me af hoe vaak deze toevoegingen niet tot een duidelijker advies leiden, maar dus wel tot extra kosten.
Prachtig initiatief! Kwaliteit en service verhogend m.n. snelheid voor de patiënt.
Chirurgen zullen meestal deze casussen niet zelf analyseren maar verwijzen of medebehandeling vragen van internist.
Kun je niet een kolom maken in het formulier, waar je kan aanvinken dat je graag reflecterende testen wilt? Soms meet je de aPTT en PT bij iemand met een heparinepomp, dan weet je al dat het sterk afwijkend kan zijn, en dan pas je daar de pomp op aan. Je hoeft dus geen hele analyse of commentaar, want de oorzaak van de verlengde aPTT is al bekend. In een ander geval als de oorzaak onbekend is, is het wel fijn om de optie te hebben om commentaar aan te vragen.
In alle gevallen geldt, dat ik het fijn vind als het lab meedenkt. Echter, soms is bij het lab niet bekend dat een patiënt al met een bepaalde ziekte/labafwijking bekend was (bijv. in ander ziekenhuis). Dan hoef ik geen extra labbepalingen. Daarom vind ik het niet fijn als het lab uit zichzelf extra dingen gaat testen (gezien de mogelijk onnodige kosten). Maar overleg, altijd, graag zelfs!

## **Bijlage 2: Juridisch kader omtrent reflecterend testen**

De inhoud van deze bijlage is voorgelegd aan en afgestemd met juristen van het Kennis- en dienstverleningscentrum van de Federatie Medisch Specialisten.

Binnen welk juridisch kader moet reflecterend testen worden geplaatst en beoordeeld? Zoals eerder aangegeven is de definitie reflecterend testen zoals gehanteerd door de werkgroep als volgt:

*Het proces van interpreteren, becommentariëren en zo nodig toevoegen van testen door het laboratorium, teneinde de diagnostiek zinvol en doelmatig te completeren.*

De toegevoegde waarde van het reflecterend testen voor de aanvrager kan driedig zijn: het uitsluiten van een diagnose, het bespoedigen van een eenduidige diagnose, en het verkrijgen van een diagnose wanneer de oorspronkelijke set van resultaten geen uitsluitel geeft [Flankerend beleid bij (on)verwachte klinisch chemische laboratoriumuitslagen – inventarisatie, NVKC 2017].

De werkgroep is van mening dat het belangrijkste onderscheidende element bij reflecterend testen de informatievoorziening naar de aanvrager is. Of daarbij een aanvullend onderzoek al dan niet noodzakelijk wordt geacht is daarbij van minder belang dan het interpretatief commentaar.

### **Algemene toelichting**

Het laboratorium stelt zich tot doel om met het ter beschikking staande onderzoek een zo goed mogelijk antwoord te geven op de diagnostische vraagstelling teneinde zinvolle en doelmatige diagnostiek te leveren. Soms blijkt uit de rapportage van resultaten dat er geen eenduidige interpretatie, conclusie en/of diagnose mogelijk is. Door testen en/of interpretatief commentaar toe te voegen kan meer inzicht worden verkregen in een mogelijke oorzaak van de afwijkende (combinatie van) laboratoriumuitslag(en). Enerzijds wordt in het geval van het toevoegen van commentaar maximaal informatie gegenereerd uit de verkregen resultaten en anderzijds wordt er door het toevoegen van testen optimaal gebruik gemaakt van het afgenomen materiaal en hoeft er geen nieuwe bloedafname te worden verricht. Hiermee kan een order zinvol en doelmatig worden gecompleteerd.

Het toevoegen van interpretatief commentaar – bij uitslagen die daar aanleiding toe geven – vormt een integraal onderdeel van de consultverlenende taken van de laboratoriumspecialist [Van Rossum et al., 2020] en vindt plaats zonder expliciete toestemming van de aanvrager van laboratoriumdiagnostiek. Het toevoegen van testen dient echter met medeweten van de aanvrager te gebeuren. Dit kan vooraf (veelal telefonisch), na het signaleren van bijzondere bevindingen door de laboratoriumspecialist, of via een vastgelegde afspraak (dienstverleningsovereenkomst), waarbij wordt vastgelegd bij welke (set van) uitslagen reflecterend testen wordt toegepast. Het reflecterend testen omvat meestal standaard opvolgdiagnostiek, die vooraf met de aanvrager(s) is afgesproken. Hierbij geldt de regel dat de opvolgdiagnostiek binnen de impliciete, vooraf gestelde diagnostische vraag past. In situaties waarbij de opvolgdiagnostiek niet binnen de diagnostische vraag past of indien er sprake is van een toevalsbevinding, wordt contact opgenomen met de aanvrager alvorens

aanvullende testen worden toegevoegd. Ook bij verstrekkende opvolgdiagnostiek (onderzoek naar maligniteiten, erfelijkheidsonderzoek, vruchtbaarheidsonderzoek, kostbaar onderzoek) wordt vooraf contact opgenomen met de aanvrager.

Zoals eerder beschreven [Rapport Gezondheidsraad, 2014; Ploem, 2014; Gevers et al., 2019] beperkt de verantwoordelijkheid van de arts zich niet strikt tot datgene waarop diagnostiek of behandeling op een bepaald moment gericht zijn, maar dient de arts de patiënt ruimer te informeren als dat voor diens gezondheid van belang is. Bij het toepassen van reflecterend testen wordt informatie verkregen die binnen het domein van de oorspronkelijke hulpvraag van de patiënt ligt. Aangezien de laboratoriumspecialist doorgaans niet rechtstreeks contact heeft met de patiënt, is de aanvragend arts de aangewezen persoon om de patiënt te informeren over het eventueel inzetten van reflecterend testen, in het geval het laboratorium deze service aanbiedt en waarbij er afspraken (bijvoorbeeld in de vorm van een dienstverleningsovereenkomst) zijn gemaakt. Het laboratorium kan de aanvrager ondersteunen door hulpmiddelen te ontwikkelen die de informatievoorziening naar de patiënt faciliteren. Als hulpmiddel kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een flyer voor patiënten, die door de aanvragend arts kan worden gebruikt bij het geven van informatie over reflecterend testen. Deze flyer zou tevens kunnen worden opgenomen op de NVKC website – op de pagina voor patiënten (<https://www.nvkc.nl/patiënt>) – eventueel met een kopje ‘veel gestelde vragen’ (inclusief kostenaspect). Een andere optie is om een vakje op het aanvraagformulier op te nemen, dat aangekruist kan worden om aan te geven dat men akkoord is met reflecterend testen indien daar aanleiding voor is.

Let wel: de patiënt heeft ook het recht om reflecterend testen te weigeren.

### **In welke gevallen is het zinvol en doelmatig om een order te completeren met een interpretatief commentaar?**

Het gaat om die gevallen waarin afwijkende laboratoriumuitslagen verschillend geïnterpreteerd kunnen worden, of juist bij het (zeer) weinig voorkomen van een type laboratoriumafwijking waardoor interpretatie zinvol kan zijn.

#### Voorbeeld 1

Normaal hemoglobine met laag-normaal vitamine B12 en normaal foliumzuur.

Een laag-normaal vitamine B12 sluit een klinisch relevante vitamine B12 deficiëntie niet in alle gevallen uit (ongeveer 25% van de (oudere) patiënten heeft een B12 deficiëntie zonder anemie). Om die reden wordt het volgende commentaar toegevoegd (conform NHG standpunt vitamine B12):

“Het totaal vitamine B12 ligt in het grijze gebied/niet conclusief/dubieus, een deficiëntie is hiermee niet uitgesloten. Overweeg bepaling van methylmalonzuur of homocysteïne voor het aantonen of uitsluiten van een vitamine B12 deficiëntie.”



### Voorbeeld 2

Hoog ferritine bij licht gestoorde leverenzymen, geen anemie.

Aanvullend onderzoek is geïndiceerd om deze hyperferritinemie te kunnen interpreteren: transferrine, ijzer en ijzerverzadiging. Bij een ijzerverzadiging >45% kan in een interpretatief commentaar gewezen worden op hemochromatose, conform de richtlijn van de NIV (Evidence-based richtlijn voor diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2018).

Het commentaar bij deze uitslag zou kunnen zijn:

“Hoog ferritine kan passen bij aangeboren hemochromatose, de hoge transferrineverzadiging is daarvoor suspect (grenswaarde 45%). Een andere (secundaire) oorzaak voor ijzerstapeling kan mogelijk ook een verklaring zijn, zoals het metabool syndroom, chronische leverziekten (overmatig alcoholgebruik), hematologische aandoeningen of overbehandeling met ijzer. Bij elke patiënt met een verzadiging boven 45% en hoog ferritine wordt DNA-vervolgonderzoek naar hemochromatose aanbevolen, indien andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten.”

Het is in bepaalde gevallen ook mogelijk dat de beschikbare resultaten in principe voldoende informatief zijn. De laboratoriumspecialist kan echter van mening zijn dat aanvullend interpretatief commentaar wenselijk is in het belang van de patiënt, om te voorkomen dat de resultaten onjuist worden geïnterpreteerd of onvoldoende worden toegepast.

### Voorbeeld 3

Kind met verhoogd AF, normaal ALAT, calcium en vitamine D.

In de groeifase is AF door de botaanmaak in wisselende mate verhoogd. Kinderen zijn gevoelig voor vitamine D gebrek, en het uitsluiten ervan kan een wens zijn van de arts. De laboratoriumspecialist kan hier het volgende commentaar aan toevoegen:

“Verhoogd alkalisch fosfatase bij normale ALAT. Op deze leeftijd is dit normaal en houdt verband met de botgroei. Verlaagd vitamine D kan ook een hoog AF veroorzaken, maar in dit geval voldoet het vitamine D gehalte aan de streefwaarde en is daarmee geen verklaring voor het verhoogd AF.”

Deze gevallen komen voort uit gedeelde ervaringen van laboratoriumspecialisten (frequente vragen) en worden herkend of verder ondersteund door de literatuur.

### **In welke gevallen is het zinvol en doelmatig om een order te completeren met het toevoegen van testen en interpretatief commentaar?**

Het gaat om die gevallen waarbij expliciet door de aanvrager wordt gevraagd, met de aanvrager contact wordt opgenomen of eerder is overeengekomen met de aanvrager (bijvoorbeeld via een dienstverleningsovereenkomst) om (zo nodig) zelfstandig testen toe te voegen op basis van de gevonden uitslagen. Daarnaast kan het zinvol en doelmatig zijn om testen toe te voegen aan de reeds bestaande laboratoriumorder, in plaats van in een volgende order of bloedafname van de patiënt.

#### Voorbeeld 1

Verlaagd hemoglobine, verlaagde erythrocyten met een verlaagd MCV zonder aanvraag van een ferritine. In dergelijke gevallen kan het laboratorium na toestemming door de aanvrager (vooraf overeengekomen of ten tijde van de uitslag) zelfstandig een ferritine toevoegen teneinde een ijzergebrek uit te sluiten dan wel te bevestigen. De uitslag kan dan worden vergezeld van een interpretatief commentaar.

#### Voorbeeld 2

Fors afwijkende aPTT bij normale PTT. In dergelijke gevallen kan het laboratorium na toestemming door de aanvrager (zie hierboven) zelfstandig een mengproef toevoegen teneinde een stollingsfactor(en) deficiëntie of juist een remmer waarschijnlijk te maken. De uitslag kan dan worden vergezeld van een interpretatief commentaar.

### **Hoe en door wie wordt het reflecterend testen uitgevoerd?**

Het onderzoek kan uitgevoerd worden via een van tevoren vastgelegde beslisboom, zoals bij anemiediagnostiek [Richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie, NVKC 2012]. Het is daarbij mogelijk dat het resultaat automatisch wordt becommentarieerd (zoals bij een ongecompliceerde microcytaire ijzergebreksanemie), eventueel in combinatie met een beoordeling en becommentariëring door een laboratoriumspecialist. Tevens is het mogelijk om in individuele gevallen testen buiten het protocol toe te voegen (bijvoorbeeld een marker voor hartfalen waarbij anemie frequent voorkomt).

De voorbeelden geven aan dat er verschillende combinaties mogelijk zijn van al dan niet, en eventueel geautomatiseerd, toevoegen van testen en commentaren. De toepassingen hangen af van de mogelijkheden van, het betreffende laboratorium, maar hebben steeds tot doel de diagnostische opbrengst van het onderzoek te optimaliseren.

### **In welke gevallen is er expliciete toestemming van de patiënt noodzakelijk?**

Volgens de WGBO is voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt vereist op basis van een *informed consent*. Aangezien de laboratoriumspecialist doorgaans niet rechtstreeks contact heeft met de patiënt, is de aanvrager van laboratoriumdiagnostiek de aangewezen persoon om de patiënt te informeren over het eventueel inzetten van reflecterend testen, in het geval het laboratorium deze service aanbiedt en waarbij er afspraken (bijvoorbeeld in de vorm van een dienstverleningsovereenkomst) zijn gemaakt. Bij onderzoek naar maligniteiten, erfelijkheidsonderzoek, vruchtbaarheidsonderzoek en kostbaar onderzoek ligt de beslissing over het eventueel toevoegen van opvolgdiagnostiek exclusief bij de behandelend arts, na overleg met de patiënt en diens toestemming. De laboratoriumspecialist kan hierbij een adviserende rol hebben.

### **Wat valt niet onder reflecterend testen?**

In het algemeen kan reflecterend testen worden toegepast om de diagnostiek conform de intentie van de behandelaar te completeren. Het doel hierbij is om de resultaten van de aangevraagde bepalingen te verduidelijken, door middel van becommentariëring of zo nodig door het toevoegen

van een nieuwe bepaling. Het kan onverwachte en niet aan het ziektebeeld gerelateerde bevindingen betreffen. Echter bij elke test kan men afwijkingen vinden die weliswaar weinig voorkomen en/of onverwacht zijn, maar die men – in theorie – bij de test zou kunnen verwachten. Zo kan een verhoogd CK wijzen op spierschade bij statinegebruik, maar het kan ook een aanwijzing zijn voor rhabdomyolyse die soms bij hypothyreoïdie optreedt. Niet elke aanvrager zal dit verband bekend zijn, maar deze interpretatie ligt wel besloten in deze testuitkomst.

Nevenbevindingen [Rapport Gezondheidsraad, 2014] worden niet meegenomen in de door de werkgroep gehanteerde definitie van reflecterend testen, aangezien deze bevindingen normaliter niet expliciet voortvloeien uit wat is aangevraagd. Een nevenbevinding kan binnen de klinische chemie worden uitgelegd als elke niet expliciet aangevraagde – maar wel relevante – bevinding waarbij de uitslag buiten het referentie-interval valt. In het NVKC rapport Flankerend beleid bij (on)verwachte klinisch chemische laboratoriumuitslagen – een inventarisatie [2017] werd voorgesteld om hiervoor de term '(on)verwachte laboratoriumuitslag' te gebruiken. In de praktijk betreft dit veelal uitslagen behorende bij een analysetechniek, die inherent leidt tot een set van uitslagen in plaats van een enkele uitslag van een analyt. In dergelijke voorkomende gevallen, heeft het laboratorium naast het aangevraagde analyt, ook informatie over andere analyten die met de analysetechniek zijn verkregen. Voorbeelden hiervan zijn aminozuur- of organische zuurprofielen bij erfelijk metabool onderzoek, massaspectrometrisch onderzoek bij endocrinologisch onderzoek, of een toevalsbevinding van een afwijkend hemoglobine molecuul bij regulier HbA1c onderzoek bij monitoring in het kader van diabetes.

In het kader van kostenbeheersing en doelmatige zorg is de laboratoriumspecialist verantwoordelijk voor effectief, efficiënt en patiëntgericht gebruik van middelen in de laboratoriumzorg. Het behoort tot de (minimum)normen voor de laboratoriumspecialist om, in goed overleg met de aanvrager, (mede-) verantwoordelijk te zijn voor de indicatiestelling van laboratoriumonderzoek. Bovendien heeft de laboratoriumspecialist de bevoegdheid om aanvragen voor onderzoek gemotiveerd te weigeren [Professionele Standaard Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, NVKC 2013]. Hoewel niet expliciet genoemd, ligt het stellen van een indicatie voor vervolgonderzoek – en het uitvoeren daarvan met het beschikbare materiaal – in het verlengde van deze norm.

### **Bijlage 3: Kosten en baten van reflecterend testen**

#### **Overzicht kostenberekening** [data Oosterhuis et al., 2009]

Gedurende 20 dagen werden per dag gemiddeld 512 eerstelijns uitslagrapporten gegenereerd (SD: 44). Hiervan werden met autorisatiesoftware gemiddeld 64 rapporten per dag geselecteerd (SD: 21) op grond van afwijkende testuitslagen. Deze werden vervolgens beoordeeld door de laboratoriumspecialist. Reflecterend testen werd toegepast bij 13,5 rapporten per dag (SD: 3,1; 270 in 20 dagen); per rapport werden gemiddeld 3,2 testen toegevoegd (SD: 3,1). Bij 59 % van de rapporten (158/270) werd een patroon van afwijkende uitslagen gevonden; bij 69 % (187/270) werd commentaar toegevoegd.

De kosten zijn ook uitgerekend per totaal aantal rapporten, aangezien alle rapporten onderworpen worden aan het (gedeeltelijk geautomatiseerde) beoordelingsproces.

Gemiddeld aantal testen toegevoegd per order	3,2
Gemiddelde kostprijs/test (NZa)	€ 4,40
Totaal kosten laboratorium per order	3,2 x € 4,40 = € 14,08
1,5 uur werk per dag: uurloon laboratoriumspecialist	€ 90,- euro bruto/bruto = € 135,- per dag
<u>Stel</u> ongeveer 13,5 rapporten met commentaar per dag	
Kosten per becommentarieerd rapport	€ 10,- + € 14,08 = <b>€ 24,08</b>
Kosten / totaal aantal rapporten	€ 325,08 / 512 = <b>€ 0,63</b>

In 53% van de gevallen had reflecterend testen invloed op het beleid van de huisarts:

snellere diagnose of behandeling	38%
eerdere verwijzing naar specialist	29%
aanvullende diagnostiek overbodig	5%

#### **Onderzoek Zuyderland MC (december 2019)**

N.B. hierbij is geen gebruik gemaakt van beslissingsondersteunende software

Aantal uitslagrapporten	520	Gemiddeld aantal testen toegevoegd
per order	2,35	
Gemiddelde kostprijs/test (NZa)	€ 4,40	
Totaal kosten lab per order	2,35 x € 4,40 = € 10,34	
1,5 uur werk per dag: uurloon	€ 90,- euro bruto/bruto = € 135,- per dag	
<u>Stel</u> ongeveer 13,5 rapporten met commentaar per dag		
Kosten per becommentarieerd rapport	€ 10,- + € 10,34 = <b>€ 20,34</b>	
Kosten / totaal aantal rapporten	€ 274,59 / 520 = <b>€ 0,53</b>	

Stel testen worden later toch een keer gedaan, dus geen extra kosten laboratorium

Kosten laboratoriumsPECIALIST	€ 10,- per rapport
Besparing bloedafname	€ 12,-
Besparing	€ 2,- per rapport

**Wat zijn de baten?**

- geen extra bloedafname (ordertarief ± € 12 aangenomen dat dit kostendekkend is)
- snellere diagnostiek: kortere behandeling/kortere opname
- doelmatiger intercollegiaal consult/verwijzing