

# ***Het ándere lab***

***point-of-care testing in de huisartsenzorg***



---

## Voorwoord

Met één simpele vingerprik en een point-of-care testing (POCT)-apparaat in de huisartsenpraktijk zijn veel voordelen te behalen. Voor patiënten, voor huisartsen en voor andere zorgverleners. POCT is een methode, waarmee professionals in de directe nabijheid van de patiënt laboratoriumtests kunnen uitvoeren. Ziektebeelden kunnen hierdoor sneller aangevoeld of uitgesloten worden, waardoor er minder onnodige antibiotica worden voorgeschreven, minder doorverwijzingen nodig zijn en er sneller duidelijkheid is voor de patiënt.

POCT is een aloude methode, maar maakt door technologische vooruitgang, wetenschappelijk bewijzen en de wens van patiënt en maatschappij om de zorg snel, efficiënt en dichtbij de patiënt te organiseren een stormachtige ontwikkeling door. De methode valt of staat met de mate waarin de aanbieders en de gebruikers verantwoord omgaan met de testapparatuur, tests, werkprocedures, indicaties en correcte interpretatie van de uitkomsten. Samenwerking met de POCT experts van een ondersteunend diagnostisch centrum is hierbij van groot belang.

Star-shl hecht grote waarde aan de band met de zorgverleners in het veld. Om die samenwerking te ondersteunen bieden we dit boekje aan. In de artikelen beschrijven we de stand van zaken rondom POCT en geven we aan wanneer POCT geschikt is, of (nog) niet en waarom. Daarnaast blikken we in de toekomst. Wat zijn verdere mogelijke toepassingen van deze innovatieve ontwikkeling?

Onze speciale dank gaat uit naar Rogier Hopstaken. Als huisarts en innovatiespecialist is hij ge-poct en gemazeld op dit gebied. Rogier nam het voortouw bij de totstandkoming van dit boek en schreef het gros van de artikelen.

Star-shl ontwikkelt zich tot een diagnostisch kenniscentrum met aanbod van hoogkwalitatieve diagnostiek daar waar het nodig is om de zorg voor patiënten te verbeteren. Met dit boek benadrukt Star-shl dat het zich inzet voor het verbeteren en versnellen van processen en korte lijnen tussen huisartsen en een ondersteunend diagnostisch centrum. Samenwerking en innovatieve ontwikkelingen vinden we daarbij essentieel. Met gepaste trots kunnen we in dat kader melden we dat ons nieuwe state-of-the-art laboratorium in Rotterdam onlangs officieel is geopend. In dit lab kunnen we zo'n 13.000 buizen per dag verwerken.

Astrid van der Put en Jeroen Bos  
*Raad van Bestuur Star-shl, Eitten-Leur/Rotterdam*

## Colofon

**Uitgever:** Uitgeverij Flexx • Postbus 1366 • 5200 BK • 's-Hertogenbosch • t. 073 613 20 34

**Ontwerp en opmaak:** De Vormstrategie • Postbus 1366, 5200 BK • 's-Hertogenbosch • t. 073 613 20 34

**In opdracht van:** Star-shl • Bredaseweg 165 • 4872 LA • Etten-Leur • t. 076 502 91 00

**Aan deze uitgave werkten mee:** Rogier Hopstaken, Star-shl • Astrid van der Put, Star-shl • Jeroen Bos, Star-shl • Siham El Farssi, JC Groep • Robert-Jan Sanders, Star-shl • Mirelle JAJ Huijskens, Star-shl • Marieke Kruij, Erasmus MC/Star-shl • Jan Y Verbakel, KU Leuven • Robert Willemsen, Maastricht University • Andrew St John PhD, Drajon Management Perth • Feike Loots, Ziekenhuis Gelderse Vallei/Juliuscentrum UMCU • Robbert Slingerland, Isala Klinieken • Sanne van Delft, Saltro • Bastiaan Witvliet, Uitgeverij Flexx/De Vormstrategie • Moniek Jakobs, Uitgeverij Flexx • Frank van Wijck, Eva Tekstproducties • Niels van Haarlem, Gezonde Teksten • Caroline Wellink, Medische Redactie • Mark Kamphuis, MKFOTOGRAFIE • Jan Vonk, Jan Vonk Fotografie

### Info disclaimer

*Alle auteurs- en/of databankrechten worden uitdrukkelijk voorbehouden. Behoudens de in de Auteurswet gestelde uitzonderingen, mag niets uit deze uitgave zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever worden vervoelvoudigd, opgeslagen in enig geautomatiseerd gegevensbestand en/of openbaar gemaakt in enigerlei vorm of op enige wijze. Aan de verstrekte informatie in deze uitgave kunnen geen rechten worden ontleend. Hoewel aan het samenstellen en het totstandkomen van deze uitgave de uiterste zorg is besteed, kan de afwezigheid van (druk)fouten, onjuistheden, onvolkomenheden en/of onvolledigheden niet worden gegarandeerd en aanvaarden de auteur(s), de redacteur(en) en de uitgever geen enkele aansprakelijkheid voor eventueel voorkomende (druk) fouten, onjuistheden, onvolkomenheden en/of onvolledigheden, noch ook voor de gevolgen hiervan.*

# Inhoudsopgave

Stand van zaken: CRP-POCT in de huisartsenpraktijk	6
CRP point-of-care testing bij kinderen met een luchtweginfectie: mag dat?	10
Heeft HbA1c POCT potentie in de huisartsenzorg?	16
INR POCT en zelftest; gloort er een nieuwe rol voor huisarts en apotheker?	20
Opsporing van nierschade at the point of care	26
Wat is er mogelijk en wat schieten we er mee op?	32
Column Andrew St John: Why and how Point-of-Care Testing is growing	36
Hemoglobine POCT; doe het goed of doe het niet	38
POCT voor de herkenning van sepsis: blik op de toekomst	42
Glucose POCT vraagt om professionele prik	46
Van piskijken tot smartphone	52
Ontwikkeling in POCT-apparatuur brengt D-dimeer bepaling terug in de huisartspraktijk	58
Diagnostiek democratiseert	62

Stand van zaken:

## CRP-POCT in de huisartsenpraktijk



*Point of Care Testing (POCT) is een methode aan de hand waarvan professionals in de directe nabijheid van de patiënt laboratoriumtests kunnen uitvoeren. Bepaling van C-reactief proteïne (CRP) in de huisartsenpraktijk is een vorm van POCT. Met CRP-POCT kunnen door middel van één drupje bloed ernstige luchtweginfecties meteen worden onderscheiden van niet-ernstige varianten.*

Bij patiënten met diverticulitis kan CRP-POCT helpen bij het onderscheid maken tussen een ongecompliceerde en mogelijk gecompliceerde variant. En de verwachting is dat zorgverleners met CRP-POCT in de nabije toekomst ook andere infecties zullen uitsluiten, dan wel aantonen. Hierdoor worden minder antibiotica voorgeschreven, is er minder doorverwijzing naar de tweedelijns zorg en is er sneller duidelijkheid voor de patiënt. Maar gebruik van deze tests heeft pas zin als de huisarts en andere zorgverleners deze accuraat uitvoeren en de uitkomst correct interpreteren; scholing en begeleiding zijn dan ook essentieel.

### Correct identificeren

Sinds CRP-POCT in 2011 werd opgenomen in de NHG-richtlijnen Acut Hoesten en Diverticulitis én er in 2015 een speciale multidisciplinaire richtlijn POCT (Point of Care Testing) in de huisartsenpraktijk kwam, passen steeds meer huisartsen deze vorm van diagnostiek toe. Vijfennegentig procent van alle huisartsen wil er graag gebruik van maken, zo blijkt uit onderzoek, maar nog niet iedereen heeft een samenwerking kunnen opstarten met een ondersteunend diagnostisch centrum. Ook op de huisartsenpost is CRP-POCT inmiddels een gewilde methode om snel acute ziektebeelden te kunnen uitsluiten: verdenking van infectieuze exacerbaties van COPD, snel bepalen of er sprake is van pneumonie of een andere luchtweginfectie bij een hoestende patiënt, bepalen van de gradatie bij acute diverticulitis. Onderzoek laat namelijk zien dat huisartsen moeite hebben (long)ontstekingen correct te identificeren. Op de huisartsenpost geldt bovendien dat zorgverleners meestal te maken hebben met patiënten waar ze de ziektegeschiedenis onvoldoende van kennen en bovendien is de tijdsdruk groot. De aanvullende CRP-POC test kan dan uitkomst bieden. De voordelen zijn groot: gecombineerd met goede algemene consultvaardigheden kan hiermee onnodig antibioticumgebruik worden voorkomen. Bovendien leidt het tot veertig procent minder verwijzingen naar de tweedelijns zorg en is het een snelle en patiëntvriendelijke methode. De uitslag is namelijk binnen enkele minuten bekend, waardoor de zorgverlener tijdens het consult samen met de patiënt het beleid kan bepalen.

### CRP-uitslag

De meeste 'winst' haalt CRP-POCT bij de groep patiënten waar differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een longaandoening die een ernstig beloop kan hebben, maar waar na anamnese en onderzoek hier onvoldoende bewijs voor is. Met alleen anamnese en lichamelijk onderzoek en zonder inzicht in de CRP-waarde, wordt in deze gevallen vaak (en veelal uit voorzorg) antibiotica voorgeschreven. Maar als met de POC-test een lage waarde (onder de 20 milligram per liter) wordt gevonden, dan is er geen sprake van een



ernstige infectie. Bij zestig tot vijftig procent van de hoestpatiënten die de huisarts wil testen, blijkt dit het geval te zijn. Dankzij de snelle CRP-uitslag kan de patiënt dan gewoon worden gerustgesteld, is verdere behandeling niet aan de orde en wordt er dus ook niet onnodig antibiotica voorgeschreven. Er zit ook meerwaarde van de CRP-test in uitslagen die in het 'vagere' middengebied (tussen de 20mg/l en 100 mg/l) vallen. De hoogte van de test is namelijk gecorreleerd aan de mate van infectie; dit kan de zorgverlener helpen bij het bepalen van de frequentie van controleafspraken en bij het opstellen van het eventuele behandelplan. In zo'n geval kan de huisarts bijvoorbeeld een uitgesteld recept meegeven: als de klachten verergeren, kan de patiënt alsnog antibiotica ophalen bij de apotheek. In de praktijk werkt deze aanpak: als de uitslag van de CRP-test op deze manier wordt besproken, blijken patiënten drie keer minder antibiotica te nemen. Bij een uitslag van boven de 100 milligram per liter is er een hoog risico op longontsteking en wordt antibiotica aanbevolen. De NHG-richtlijn Hoesten adviseert overigens een CRP-sneltest niet uit te voeren als na anamnese en onderzoek al duidelijk is dat er bij de patiënt geen verdenking is op een ernstige infectie. Ook als direct duidelijk is dat er sprake is van een gecompliceerde luchtweginfectie en de patiënt daar ernstig ziek van is, is de CRP-test niet nodig. Het advies is dan meteen over te gaan op het voorschrijven van antibiotica of verwijzing naar het ziekenhuis. Momenteel wordt op de huisartsenpost onderzoek gedaan naar het inzetten van CRP-POCT bij een verdenking op sepsis. Met name bij bedlegerige, zieke kwetsbare ouderen is het moeilijk vast te stellen of er sprake is van sepsis of iets anders. De verwachting is dat een snelle CRP-testuitslag het levensgevaarlijke sepsis in een eerder stadium kan opsporen, waardoor de patiënt sneller de juiste behandeling krijgt en overlijden vaker kan worden voorkomen. Bij een geruststellende uitslag kan een aantal patiënten bovendien gewoon thuis behandeld worden, wat zorgkosten zal besparen.

### Samenwerking tussen huisarts en POCT-experts

CRP-tests in de huisartsenpraktijk hebben alleen toegevoegde waarde als de mate van infectie voldoende zeker kan worden aangetoond of uitgesloten; er moet dus gebruik gemaakt worden van hoogwaardige POCT. Om die reden richten huisartsenpraktijken over het algemeen hun POCT-service in, in samenwerking met experts van een diagnostisch centrum. Op deze manier kunnen laboratoriumspecialisten de huisarts ondersteunen met goede informatie over specifieke bepalingen en algemene POCT-principes. Overige begeleiding door POCT-experts zijn controlebezoeken aan de huisartsenpraktijken en het verzorgen van scholing en trainingen. Het laatste is mogelijk het belangrijkste onderdeel van kwaliteitswaarborging. Uit diverse onderzoeken blijkt namelijk dat niet-correcte testresultaten voornamelijk worden veroorzaakt door foutieve menselijke handelingen. Zo zijn er nog steeds huisartsenpraktijken waar de CRP-tests op een te warme of koude plek worden bewaard, waar niet op de juiste wijze monsters worden afgenomen, waar de testprocedure niet wordt gevolgd en waar de testuitslag niet goed wordt geïnterpreteerd of per abuis met elkaar worden verwisseld. Veel van deze missers worden voorkomen als

assistenten door POCT-experts geschoold worden. Met de komst van nieuwere, gebruikersvriendelijker CRP-POCT apparaatjes wordt de kans op het maken van fouten overigens wel kleiner: bij nagenoeg alle modellen wordt na een vingerprikje een beetje bloed gebruikt, gemengd met chemicaliën in een apparaat gestopt dat vervolgens de concentratie van C-reactief proteïne in het bloed meet. Na drie tot vier minuten is de mate van inflammatie/infectie af te lezen. Nadat de huisarts de uitslag met de patiënt heeft besproken, verwerkt de assistente de data. Dit gebeurt in toenemende mate automatisch, waarbij persoonsgegevens (steeds vaker met barcode) in het apparaat worden gevoerd en de uitslag automatisch wordt doorgestuurd naar LIS en – na validatie en kwaliteitscheck door klinisch chemicus en andere POCT experts – automatisch teruggestuurd naar het HIS.

### Duurzaam financieringsmodel

Hoewel huisartsen POCT-apparatuur zelf zouden kunnen aanschaffen en CRP-testen zouden kunnen declareren bij de zorgverzekeraar, werkt het in de praktijk zo dat het diagnostisch centrum of het laboratorium de POCT apparatuur aanschafft en (grotendeels) kosteloos aan de huisartsenpraktijken levert. Deze constructie verklaart grotendeels waarom twintig tot dertig procent van de huisartsenpraktijken geen CRP-POCT uitvoert; veel diagnostische centra en laboratoria zullen bij met name kleine praktijken en solisten de investeringskosten niet terugverdienen; dit gebeurt namelijk deels door het declareren van de testkosten aan de zorgverzekeraar. Werkzamer is een duurzaam financieringsmodel dat hoogwaardige zorg stimuleert en diagnostische centra de mogelijkheid biedt ook kleine huisartsencentra te voorzien van deze service. Ook op andere vlakken zijn er nog punten van verbetering. Zo ontbreekt er nog een goed POCT-apparaat dat naast CRP ook andere belangrijke tests aanbiedt op hetzelfde apparaat. 🧐

### Auteurs

1. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra
2. Caroline Wellink; Medisch journalist

### Fotografie

©Mark Kamphuis | mkfotografie.nl 2019

## CRP point-of-care testing bij kinderen met een luchtweginfectie: mag dat?



Het gebruik van C-reef proteïne (CRP) point-of-care testing (POCT) bij volwassenen die de huisarts bezoeken is in Nederland sinds 2011 gemeengoed. Steeds vaker wordt dit in samenwerking met POCT experts uit een geaccrediteerd diagnostisch centrum of laboratorium georganiseerd, conform de nationale richtlijn die hiervoor is ontwikkeld.<sup>1</sup> Verscheidene CRP POCT apparaten zijn beschikbaar die een resultaat leveren binnen enkele minuten. Enkele apparaten zijn aangetoond betrouwbaar en gebruiksvriendelijk,<sup>2</sup> ook bij kinderen.<sup>3</sup> Maar ondertussen zijn ook nieuwe apparaten op de markt gekomen, die vaak ook andere tests op hetzelfde apparaat aanbieden. Lang niet altijd is de kwaliteit hiervan bekend.

Een CRP <20 mg/l bij een matig zieke volwassene sluit een pneumonie vrijwel uit. Het is bovendien bewezen dat CRP POCT, als aanvulling op anamnese en lichamelijk onderzoek, het aantal onnodige antibioticavoorschriften veilig kan verlagen.<sup>3-5</sup> Maar bij kinderen worden nog veel vaker antibiotica voorgeschreven, meestal voor acute infecties, het meest voorkomende ziektebeeld bij kinderen in de eerste lijn; 1 op 4 kinderen krijgt jaarlijks minstens 1 antibioticavoorschrift van de huisarts.<sup>6</sup> Het lijkt dus voor de hand te liggen CRP POCT ook bij kinderen in te zetten. Maar kunnen we dit ook onderbouwen? Is het wel verstandig CRP POCT bij kinderen met een luchtweginfectie in te zetten?

### CRP bij kinderen; Stand van zaken

De meeste onderzoeken naar reguliere CRP-metingen bij kinderen zijn verricht in het ziekenhuis. Ontstekingsparameters, zoals CRP en procalcitonine, hebben in deze setting hun nut bewezen. Bij kinderen is stijging van CRP gerelateerd aan de aanwezigheid van infecties.<sup>7</sup> Uit Nederlands onderzoek op de spoedeisende hulp blijkt bovendien dat de hoogte van CRP is gerelateerd aan de kans op een pneumonie, aangetoond door middel van een infiltraat op een X-thorax.<sup>8</sup>

Betere diagnostische hulpmiddelen kunnen ook in de huisartsenzorg van waarde zijn om deze acuut zieke kinderen sneller en beter te helpen.<sup>7</sup> CRP POCT zou hierin kunnen voorzien. De vraag is of een lage CRP-waarde een ernstige infectie veilig kan uitsluiten en een verwijzing naar het ziekenhuis kan voorkomen? Ook bij kinderen geldt dat CRP POCT alleen zou moeten worden ingezet als er twijfel is of een antibioticum nodig is, oftewel een ernstige infectie zou moeten worden uitgesloten. In belangrijke diagnostische studies van Van den Bruel en Verbakel was dit, vertaald als geschiktheid bij tenminste één risicofactor van een klinische beslisregel (niet-pluisgevoel, dyspnoe, koorts  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ), het geval bij respectievelijk 3981 en 9861 kinderen met een acute ziekte-episode.<sup>9-11</sup> Verbakel vond dat er een lage drempel voor de CRP testuitslag nodig was om ernstige infecties uit te sluiten, namelijk minder dan 5 mg/l.<sup>9</sup> Het lijkt veilig om kinderen met een dergelijk lage CRP-waarde niet te verwijzen naar het ziekenhuis.<sup>9</sup> Aan de hand van een klinische beslisregel en de CRP POC test, zal de huisarts een ernstige infectie bij 90% van de acuut zieke kinderen kunnen uitsluiten. Bij de resterende 10% (positief op de klinische beslisregel en met een CRP  $\geq 5$  mg/l) zal 1 op 40 kinderen een ernstige infectie hebben, wat aanmerkelijk hoger is dan het basisrisico van 1 op 300.

In dit Belgisch onderzoek kregen de artsen geen instructies om de CRP-waarden te interpreteren, aangezien er op dat moment nog geen adviezen beschikbaar waren voor kinderen die bij de huisarts op het spreekuur kwamen. Dit kan het gebrek aan significante effecten van CRP POCT op aanvullende onderzoeken en verwijzingen verklaren. Eerdere onderzoeken over het effect van CRP op antibioticavoorschrijfgedrag bij volwassenen toonden aan dat dit advies van cruciaal belang is om het gedrag te beïnvloeden.<sup>5</sup>

Een systematische review van onderzoeken in het ziekenhuis suggereert dat CRP <20 mg/l het meest geschikt is om ernstige infecties bij kinderen uit te sluiten.<sup>7</sup> De Belgische studie vond dus echter een lagere afkapwaarde (5 mg/l), waarschijnlijk omdat kinderen zich eerder in het ziekteproces bij de huisarts meldden en de CRP-waarde nog niet de tijd had gekregen om sterk te stijgen.<sup>9</sup>

Een Nederlandse, gerandomiseerde studie met CRP POCT bij kinderen met tekenen van een niet-ernstige lage luchtweginfectie kon geen significante daling van antibiotica voorschrijfgedrag aantonen (slechts van 39% naar 31%), maar had te kampen met een te kleine samplegrootte en een te hoge verwachting qua antibiotica voorschrijfpercentage, voorafgaand aan de studie (70% was verwacht, maar dat bleek slechts 39% te zijn) om een significant verschil aan te tonen.<sup>12</sup> De impact van CRP POCT bij kinderen op uitkomstmaten die er toe doen voor de patiënt (zoals antibioticavoorschrijfgedrag, reconsultatie, verwijzing of opname in het ziekenhuis, bijkomende onderzoeken, ziekteherstel en tevredenheid) is tot op heden nog onvoldoende bestudeerd. Een recente systematische review en meta-analyse vond dat CRP POCT het antibioticavoorschrijfgedrag bij kinderen kan verminderen, zolang vergezeld van duidelijk advies wanneer wel of niet antibiotica voor te schrijven op basis van de CRP waarde.<sup>13</sup> Namelijk bij de studies die wel een duidelijk advies gaven over wel of niet een antibioticavoorschrift afhankelijk van de CRP waarde, was de daling significant in tegenstelling tot de studies die CRP POCT ter beschikking stelden zonder duidelijk advies wat te doen met de CRP resultaten.<sup>13</sup> Het effect op andere uitkomstmaten en veiligheid van het gebruik van CRP POCT bij kinderen vraagt nog verder onderzoek, maar kinderen en ouders geven alvast aan deze test aanvaardbaar te vinden in de eerste lijn.<sup>14</sup>

### Plaatsbepaling

Hoewel het laatste nog niet geschreven is over het gebruik van CRP POCT bij kinderen, voornamelijk om gerichter antibiotica voor te schrijven, kunnen we nu stellen dat CRP POCT alvast extra objectieve informatie levert, zeker bij diagnostische twijfel. Bij acuut zieke kinderen kunnen we bij de juiste indicatiestelling op basis van klinische tekenen (niet-pluis gevoel, kortademigheid en koorts  $\geq 40^\circ\text{C}$ ) en CRP POCT ernstige infecties veel sneller ontdekken, zonder daardoor meer kinderen onnodig te verwijzen voor bijkomende testen of opname in het ziekenhuis.

In de dagelijkse praktijk blijft het klinisch oordeel van de huisarts essentieel, vooral

wanneer er nog sprake is van diagnostische onzekerheid. Correcte vangnetprocedures (zoals herevaluatie, telefonische opvolging, uitleggen van alarmsignalen)<sup>15 16</sup> zijn hierbij van groot belang. Verder onderzoek kan zich het beste richten op de implementatie van deze beslisseregels met CRP POCT en de kosten en baten van deze diagnostische strategie. Zoals ook bij volwassenen geldt, blijft het van belang de huisartsen te wijzen op de juiste indicatiestelling en de aanbevelingen zoals opgesteld in de nationale richtlijnen. Lang niet altijd worden deze correct opgevolgd, met het risico tot overconsumptie en foutief gebruik van CRP POCT als gevolg.<sup>17 18</sup> Daarnaast wordt, om redenen van patiëntveiligheid, kwaliteit en kosteneffectiviteit, nadrukkelijk geadviseerd om POCT alleen in samenwerking met POCT experts uit een geaccrediteerd diagnostisch centrum of laboratorium te organiseren. Aanbevelingen hiervoor zijn vastgelegd in de richtlijn Point-of-care testing in de huisartsenzorg (NHG, NVKC, NVMM, SAN).<sup>1</sup>

### Conclusie

We kunnen voorzichtig stellen dat CRP POCT bij kinderen mag, maar alleen als hulpmiddel om een ernstige infectie te helpen uitsluiten. Gezien ruim 60% van de huisartsen regelmatig CRP POCT gebruikt, af en toe ook bij kinderen, is het van groot belang dat huisartsen en praktijkassistenten POCT bewust en bekwaam inzetten, zoals de richtlijn POCT in de huisartsenzorg onderschrijft. 🗣️

### Referenties

1. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM, Krabbe JG, Broek van den S, Weel J, Slingerland RJ, Ruiters C, Kusters GCM. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMM, SAN 2015
2. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73(8):627-34. doi: 10.3109/00365513.2013.841985
3. Verbakel JY, Aertgeerts B, Lemiengre MB, et al. Analytical accuracy and user-friendliness of the Afinion point-of-care CRP test. *J Clin Pathol* 2014;67:83 - 86.
4. Cals J, Butler C, Hopstaken R, et al. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374.
5. Aabenhus R, Jensen JU, Jorgensen KJ, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010130. doi: 10.1002/14651858.CD010130.
6. Elshout G, Kool M, Van der Wouden JC, et al. Antibiotic prescription in febrile children: a cohort study during out-of-hours primary care. *J Am Board Fam Med* 2012;25(6):810-8. doi: 10.3122/jabfm.2012.06.110310.
7. Van den Bruel A, Thompson M, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082.
8. Koster MJ, Broekhuizen BD, Minnaard MC, et al. Diagnostic properties of C-reactive protein for detecting pneumonia in children. *Respir Med* 2013;107(7):1087-93. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.012 [published Online First: 2013/05/16]
9. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. *BMC Med* 2016;14(1):131. doi: 10.1186/s12916-016-0679-2 [published Online First: 2016/10/08]
10. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Validating a decision tree for serious infection: diagnostic accuracy in acutely ill children in ambulatory care. *BMJ Open* 2015;5(8):e008657. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008657

- 
11. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538 - 46.
  12. Schot MJ, Van den Bruel A, Broekhuizen BD, et al. Point-of-care C-reactive protein to assist in primary care management of children with suspected non-serious lower respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *BJGP Open* 2018;2(3):bjgpopen18X101600.
  13. Verbakel JY, Lee J, Goyder C, et al. Impact of point-of-care C-reactive Protein in ambulatory care: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(bmjopen-2018-025036) doi: 10.1136/bmjopen-2018-025036
  14. Van den Bruel A, Jones C, Thompson M, et al. C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Arch Dis Child* 2016 doi: 10.1136/archdischild-2015-309228 [published Online First: 2016/01/14]
  15. Jones C, Neill S, Lakhanpaul M, et al. The safety netting behaviour of first contact clinicians: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2013;14:140.
  16. Bertheloot K, Deraeve P, Vermandere M, et al. How do general practitioners use 'safety netting' in acutely ill children? *Eur J Gen Pract* 2016;22(1):3-8. doi: 10.3109/13814788.2015.1092516 [published Online First: 2015/11/19]
  17. Minnaard MC, van de Pol AC, Hopstaken RM, et al. C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. *Fam Pract* 2016;33(4):408-13. doi: 10.1093/fampra/cmw039
  18. Verheij T, Hopstaken RM, Prins JM, et al. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts & Wetenschap* 2011;54(2):86-92.

#### **Auteurs**

1. Jan Y Verbakel; *Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KU Leuven, België | Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom*
2. Rogier Hopstaken; *huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra*

#### **Fotografie**

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019



## Heeft HbA1c POCT potentie in de huisartsenzorg?



Het hemoglobine (Hb) bij gezonde volwassenen bestaat voor 97% uit HbA (A van Adult). Door binding van glucose (glycering) aan hemoglobine in de rode bloedcellen ontstaat HbA1c. De mate van dit glyceringsproces is te meten in het bloed. In de levenscyclus (120 dagen) van de rode bloedcel is het proces van glycering progressief: 50% van het resultaat reflecteert de glycemische controle van de laatste 30 dagen voorafgaand aan de bloedtest, 25% de periode van 30-60 dagen, en 25% de periode van 60-120 dagen voorafgaand aan de bloedtest.<sup>1</sup> Praktisch gezien hanteren we 8-12 weken als periode waarover HbA1c getalsmatig de glycemische controle samenvat. Daarmee is HbA1c een goede maat om de glycemische instelling bij patiënten met diabetes te monitoren.

Voor de diagnose diabetes gebruiken we in Nederland de nuchtere glucose en wordt HbA1c niet aanbevolen.<sup>2</sup> In veel andere landen, waaronder de VS en UK, is dat na het advies van het WHO (2011) wel het geval (HbA1c  $\geq$  48 mmol/mol;  $\geq$  6,5%).<sup>3</sup> Nadeel is dat hyperglykemie met HbA1c trager zou kunnen worden opgespoord, hemoglobinoopathieën de bepaling kunnen verstoren (vooral van belang bij mensen van niet-westerse achtergrond) en de kosten van een veneuze bepaling grofweg 3x hoger zijn dan van glucose. Daar staat tegenover dat bij een HbA1c-bepaling de patiënt niet nuchter hoeft te zijn. Ook zijn de intra-individuele variatie en de invloed van (onder meer) stress en koorts geringer dan bij de glucosebepaling. Ondertussen zijn er meer dan 15 manieren om HbA1c ook direct in de huisartsenpraktijk (at the point of care) te meten. Wereldwijd is er veel interesse in HbA1c point-of-care testing (POCT) voor diagnosestelling en monitoring, steeds vaker ook in ontwikkelingslanden. In Nederland wordt HbA1c POCT nog maar weinig gebruikt. Zal dit snel anders worden?

### Eenheid HbA1c

In 2010 is een nieuwe eenheid voor de HbA1c-waarde ingevoerd. De eenheid '%' is vervangen door 'mmol/mol'; de omrekenformule (HbA1c (mmol/mol) = [HbA1c (%) - 2,15] x 10,929) kan worden gebruikt om een schatting van de waarde in mmol/mol te verkrijgen. Dit betekent dat een daling van de HbA1c-waarde met 1% tegenwoordig overeenkomt met een daling van 11 mmol/mol. Een online omrekeningsapplicatie is te vinden op [www.diabetes2.nl/](http://www.diabetes2.nl/). (bron: Vos et al; Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4554)v

### HbA1c POCT; stand van zaken

Bij de meeste POCT HbA1c analyzers wordt een druppel bloed gebruikt dat verkregen is uit een vingerprik. Deze wordt op een cartridge aangebracht en in de analyzer geanalyseerd. Na enkele minuten is het testresultaat beschikbaar.

Lang niet alle POCT analyzers op de markt zijn voldoende accuraat, betrouwbaar of voldoende onderzocht. De DCA Vantage (Siemens), Afinion (Abbott), Cobas b101 (Roche) en B-analyst (Menarini) voldeden aan de internationale criteria in een vergelijk van 7 apparaten.<sup>4</sup> DCA Vantage en Afinion waren 4 jaar eerder door dezelfde onderzoekers, in een vergelijk van 8 apparaten, als enige twee goed genoeg bevonden voor gebruik in de dagelijkse huisartsenpraktijk.<sup>5</sup> In een nieuwe studie concluderen de auteurs dat de prestaties van de POCT analyzers in de loop der jaren steeds beter zijn geworden.<sup>6</sup> In deze studie scoorden Afinion 2 en Quo-Lab (EKF Diagnostics PLC) bijzonder goed en de HbA1c

501 (HemoCue Diagnostics) was acceptabel in een vergelijking met 4 referentiemethoden. In een systematische review werden 13 POCT analyzers betrokken.<sup>7</sup> Daarin hadden Afinion en DCA Advantage de hoogste diagnostische accuratesse. Bediening van het apparaat door geschoolde en getrainde zorgprofessionals was even goed als bediening door laboratoriummedewerkers. Al eerder concludeerden Noorse onderzoekers dat de diagnose diabetes mellitus met Afinion en DCA Vantage goed te stellen is in de dagelijkse huisartsenpraktijk als de huisartsen deel hadden genomen aan een kwaliteitsprogramma in samenwerking met POCT experts.<sup>8</sup>

HbA1c POCT biedt mogelijkheden tot betere service en snellere (aanpassing van de) behandeling van diabetes. De vraag is nu of we dit ook kunnen vertalen naar bewezen betere, beter ervaren, meer servicegerichte en kosteneffectieve zorg. Het (zonder begeleiding) vervangen door HbA1c als reguliere bloedtest voor HbA1c POCT is slechts in enkele gerandomiseerde huisartsenstudies onderzocht. De grootste is een Australische studie in 53 huisartsenpraktijken met 1967 patiënten. In de groep die met HbA1c POCT werd gecontroleerd bleken na 18 maanden follow-up significant meer patiënten een goed HbA1c te hebben vergeleken met de groep die reguliere bloedbepalingen had laten doen.<sup>9</sup> In een studie uit de VS in een grote, rurale praktijk met 597 Afro-Amerikaanse patiënten werd hetzelfde geconcludeerd.<sup>10</sup> In een Britse, pragmatische studie zonder begeleiding kon dit echter niet worden aangetoond.<sup>11</sup> In deze en de meeste andere studies bleek dat de tevredenheid over de HbA1c (en andere) POCT werkwijze groot is, meestal groter dan met de reguliere werkwijze.<sup>12</sup> Informatie over kosteneffectiviteit in de huisartsenzorg is beperkt en afhankelijk van zorg- en bekostigingssystemen. In de beschikbare gerandomiseerde studies bleek HbA1c POCT kostenneutraal of goedkoper dan de reguliere werkwijze.<sup>11-14</sup>

### Plaatsbepaling

Met HbA1c POCT kan de patiënt nog tijdens het consult met de huisarts of praktijkverpleegkundige het beleid evalueren en een behandeling worden gestart of gewijzigd. Dit spaart tijd, leidt tot meer tevreden patiënten, en mogelijk ook tot kosteneffectieve zorg en een betere diabetesinstelling. Meer bewijzen over de impact in de Nederlandse huisartsenzorg zijn gewenst om hierover harde uitspraken te kunnen doen. Enkele HbA1c POCT analyzers zijn bewezen accuraat, betrouwbaar en gebruiksvriendelijk. Dat betekent niet dat er geen technische of gebruikersfouten meer kunnen ontstaan. Om deze foutkansen zo klein mogelijk te maken wordt gebruik van HbA1c POCT in de eigen praktijk alleen aangeraden als het gebruik is ingebed in een robuust, hoogkwalitatief samenwerkingsmodel met een ondersteunend, geaccrediteerd diagnostisch centrum of laboratorium. De richtlijn Point-of-care testing in de huisartsenzorg (NHG-NVKC-NVMM-SAN; 2015) biedt hiervoor de handvatten.<sup>15</sup> De kwaliteit en de gebruiksvriendelijkheid van nieuwe HbA1c POCT analyzers zal steeds onderzocht moeten worden door POCT experts, voordat gebruik in de dagelijkse huisartsenpraktijk kan worden aanbevolen.

### Conclusie

HbA1c POCT in de huisartsenzorg heeft de potentie om tot betere, kosteneffectieve en meer servicegerichte diabeteszorg te leiden. Voorwaarde is dat met bewezen, kwalitatief hoogwaardige testapparatuur gewerkt wordt, de eindgebruikers goed getraind zijn en de praktijken deelnemen aan een kwaliteitsprogramma in samenwerking met POCT experts. 🇳🇱

### Referenties

1. *A Practical Guide to Global Point-Of-Care Testing*. Chapter 10: Shepard M, Shaw J, Zimmet P. Point-of-care testing for diabetes: haemoglobin A1c. CSIRO Publishing 2016.
2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Vierde (partiële) herziening; 2018. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
3. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. 2011 ([http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)).
4. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2014;60(8):1062-72.
5. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2010;56:44-52.
6. Lenters-Westra E, English E.J. Evaluation of Four HbA1c Point-of-Care Devices Using International Quality Targets: Are They Fit for the Purpose? *Diabetes Sci Technol*. 2018 Jul;12(4):762-770.
7. Hirst JA, McLellan JH, Price CP, English E, Feakins BG, Stevens RJ, Farmer AJ. Performance of point-of-care HbA1c test devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(2):167-180.
8. Solvik UO, Roraas T, Christensen NG, Sandberg S. Diagnosing diabetes mellitus: performance of hemoglobin A1c point of care instruments in general practice offices. *Clin Chem*. 2013;59:1790-1801.
9. Bubner *The Medical Journal of Australia* 2009; Bubner TK, Laurence CO, Gialamas A, Yelland LN, Ryan P, Willson KJ, Tideman P, Worley P, Beilby JJ. Effectiveness of point-of-care testing for therapeutic control of chronic conditions: results from the PoCT in General Practice Trial. *Med J Aust*. 2009 Jun 1;190(11):624-6.
10. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El-Kebbi IM. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1158-63.
11. Khunti K, Stone MA, Burden AC, et al. Randomised controlled trial of near-patient testing for glycated haemoglobin in people with type 2 diabetes mellitus. *Br J Gen Pract* 2006; 56(528): 511-517.
12. Laurence CO, Gialamas A, Bubner T, et al. Patient satisfaction with point-of-care testing in general practice. *Br J Gen Pract*. 2010;60(572):e98-104.
13. Schaffert L-N, English E, Heneghan C, Price CP, Van den Bruel A, Plüddemann A. Point-of-care HbA1c tests - diagnosis of diabetes. Horizon Scan Report 0044. National Institute for Health Research 2016.
14. Grieve R, Beech R, Vincent J, Mazurkiewicz J. Near patient testing in diabetes clinics: appraising the costs and outcomes. *Health Technol Assess* 1999;3(15).
15. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM, Krabbe JG, Broek van den S, Weel J, Slingerland RJ, Ruiters C, Kusters GCM. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMM, SAN 2015.

### Auteur

1. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra

### Fotografie

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019



## INR POCT en zelftest; gloort er een nieuwe rol voor huisarts en apotheker?



Nederlandse huisartsen geven aan graag aan de slag te gaan met het in de eigen praktijk verrichten van nieuwe laboratoriumtesten middels point-of-care testing (POCT).<sup>1</sup> Opvallend hoog op het wensenlijstje staat bepaling van de International Normalized Ratio (INR) voor de mate van antistolling bij het gebruik van vitamine K antagonist. 55% van de huisartsen toonde hiervoor interesse.

Atriumfibrilleren (AF) en veneuze trombo-embolieën, zoals een trombosebeen of een longembolie, zijn de belangrijkste indicaties voor het gebruik van anticoagulantia. Het doel van de behandeling is het voorkomen van een trombo-embolie (bij AF) of een nieuwe trombose. Omdat vitamine K antagonist een smalle therapeutische breedte hebben en het risico op onder- of overbehandeling groot is, is regelmatige controle van de mate van bloedverdunding middels het meten van de INR noodzakelijk.

In Nederland begeleiden trombosediensten patiënten die behandeld worden met een vitamine K antagonist. Sinds de komst van directe orale anticoagulantia (DOACs) worden minder patiënten behandeld met een vitamine K antagonist, waardoor de rol van trombosediensten voor de totale groep patiënten met antistolling kleiner wordt. Tekent de huisarts alvast in voor een nieuwe taak, de controle van de resterende groep patiënten met de traditionele vitamine K antagonist, mogelijk 20-30% over enkele jaren? Of gaan we nu te ver en onderschatten we de rol die trombosediensten hebben in de begeleiding van patiënten? De strakke monitoring op basis van INR in samenhang met intercurrente gebeurtenissen en ingrepen vormt immers een belangrijke bijdrage aan de therapietrouw die bij chronische medicatie normaliter zeer matig is. Bij gebruik van DOACs valt dit weg, wat het optimisme over deze nieuwe groep medicijnen wel eens kan gaan temperen. Een transitie van antistollingszorg zal plaatsvinden, maar het is nu nog lastig te voorspellen welke (laag-complexe) zorg door de eerste lijn geleverd gaat worden en welke taken uiteindelijk bij de trombosedienst en/of andere expertisecentra blijven.<sup>2</sup>

Op dit moment worden INR bepalingen begeleid door trombosediensten. Steeds meer trombosediensten doen dit middels INR POCT in plaats van veneuze testen. Grofweg 10% van de patiënten prikt zelf met een eigen meter (zelfmonitoring) en 6% prikt zelf én doseert daarna ook zelf op basis van de testuitslag (zelfmanagement).<sup>3</sup>

### INR POCT en zelftesten; stand van zaken

INR apparaten voor professioneel gebruik (POCT) worden normaliter duidelijk onderscheiden van de zelftesten, die patiënt in eigen beheer gebruikt. Bij INR bepalingen worden echter ook vaker zelftesten gebruikt door de professional. In de wetenschappelijke literatuur worden

### INR

*Met de INR test (officieel: PT-INR test) wordt onderzocht hoe lang het duurt (in seconden), voordat er fibrinedraden gevormd worden, de protrombine tijd (PT). Omdat laboratoria verschillende technieken gebruiken om een PT te meten, worden deze gecorrigeerd en uitgedrukt in een ratio, de International Normalized Ratio (INR): de verhouding van de PT van een patiënt met een vitamine K antagonist ten opzichte van personen zonder deze medicatie.*

beide testvormen vaak als 'POCT' gelabeld. In de LESA Antistolling en de Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling wordt, opvallend genoeg, geen aandacht besteed aan POCT en zelftesten.

Het aanbod van INR POCT op de wereldmarkt is ruim en neemt nog altijd toe. Wat betreft de apparaten voor professioneel gebruik (POCT dus) is de CoaguChek pro (I en II; Roche) ook veruit de meest gebruikte. Deze wordt algemeen als accuraat, betrouwbaar, gebruiksvriendelijk en veilig beschouwd. Het meetprincipe van de POCT versie is hetzelfde als dat van de goed onderzochte zelftest, waarover later meer.

Recentelijk is ook de relatief nieuwe Xprecia Stride (Siemens) in een vergelijk met een laboratoriumreferentiemethode en de CoaguChek meters positief geëvalueerd in de setting van eindgebruikers (huisartsenpraktijk en ziekenhuiskliniek) in de UK.<sup>4</sup> Eerder voldeed deze in een rapport van de *Scandinavian co-operation for evaluation of near patient laboratory equipment (SKUP)* (nog) niet aan alle gestelde eisen. Meer bewijzen zijn nodig om de definitieve plaats vast te kunnen stellen. Ook het nieuwe POCT diagnostiekbedrijf Lumiradx heeft recentelijk een veelbelovende INR POCT test als eerste bepaling voor haar nieuwe platform gepresenteerd, maar deze is nog niet formeel geëvalueerd.

Meer nog dan accuratesse, betrouwbaarheid en gebruiksvriendelijkheid van INR POCT in handen van zorgprofessionals is het van belang om te weten of INR POCT in vergelijking tot conventionele laboratoriumtesten veilig is. Nederlandse onderzoekers concludeerden op basis van analyse van ruim 1.900 patiënten dat dit inderdaad het geval is.<sup>5</sup>

INR apparaatjes voor zelfmonitoring (zelftests) zijn vaker onderzocht. Over het algemeen geldt dat de kwaliteit van deze meters en de gebruiksvriendelijkheid in handen van de patiënt, goed genoeg zijn voor gebruik in de dagelijkse praktijk.<sup>6</sup> CoaguChek XS (Roche) is wereldwijd het meest gebruikte apparaat voor zelfmonitoring en het beste onderzocht. De CoaguCheck scoort in alle evaluaties goed en was ook de beste in een Nederlandse studie, waarin vier apparaten zijn getest. Ook de INRatio2 (Alere/Abbott) voldeed in ieder geval aan de richtlijn van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten.<sup>7</sup>

### Plaatsbepaling

Medewerkers van de trombosedienst begeleiden patiënten en doseren hun vitamine K antagonist op basis van de combinatie van INR testuitslagen en intercurrente gebeurtenissen, zoals nieuwe klachten, medicatiewijzigingen, bloedingen en operaties. De extra 'ogen en oren' van de laboratoriummedewerker die de patiënt bezoekt vergroten de kans op een optimaal advies en dosering.

De mogelijkheid om direct therapie-advies te krijgen na een snelle, weinig belastende vingerpriktest is een belangrijk voordeel van INR POCT ten opzichte van de conventionele

INR bloedtest. Star-shl diagnostische centra en Roche introduceerden bovendien een app, waarin de laboratoriummedewerker de meetgegevens én de aanvullende gegevens direct doorgeeft voor een snel en optimaal doseeradvies. Deze omzetting naar INR POCT is succesvol verlopen.<sup>5</sup>

Een (nog) klein deel van de patiënten kiest voor meer zelfregie en is, onder begeleiding van de trombosedienst, overgestapt op INR zelfmonitoring met zelftest. Sommige patiënten doseren hun medicatie vervolgens zelf op basis van automatisch gegenereerde medicatieadviezen, zelfmanagement dus. Uit een belangrijke Cochrane review uit 2016 blijkt dat patiënten die voor zelfmonitoring of zelfmanagement kiezen de kwaliteit van hun antistollingtherapie verbeteren. Trombo-embolische complicaties treden significant minder vaak op in beide groepen. Daarnaast verlaagt zelfmanagement ook de sterfte.<sup>8</sup>

Nu de centrale rol van de trombosediensten in de antistollingszorg door de opkomst van de DOACs in het geding is bestaat het risico dat daarmee ook de regie over de antistollingszorg verloren gaat.<sup>2</sup> Alhoewel goed in beeld, is de oplossing voor dit dilemma nog niet direct voorhanden. Komt de laag-complexe zorg in handen van de huisarts, dan zal INR POCT in de huisartsenpraktijk (ondanks de opkomende DOAC medicatie) snel intrede kunnen doen. Maar de vraag is of doseren op basis van testuitslag en interpretatie van de aanvullende gegevens daar ook goed past. Wereldwijd is de kwaliteit van deze zorg in huisartsenpraktijken niet altijd even goed,<sup>9</sup> maar door structurele training en omarming van een structureel kwaliteitsprogramma wel te verbeteren.<sup>10,11</sup> Het is ook goed mogelijk dat de trombosediensten met de intrede van slimme algoritmes op basis van *artificial intelligence* een nieuwe kwaliteitsslag maken in afgeslankte trombosecentra.<sup>12</sup> Maar die rol zou in de toekomst wellicht ook voor de huisarts weggelegd kunnen zijn als dit, conform de gestelde eisen, in samenwerking met een goed toegerust diagnostisch centrum en trombosedienst wordt vormgegeven.<sup>13</sup> Alhoewel niet te vergelijken met de Nederlandse uitgangssituatie (met goed werkende trombosecentra) wordt in Nieuw-Zeeland ook positief geoordeeld over de apotheker als regievoerder, ondersteund door software die direct medicatieadviezen genereert. De resultaten (% patiënten binnen de therapeutische range) en de ervaringen van zorgverleners en patiënten waren beter dan in de reguliere situatie (huisartsen als regievoerder).<sup>14,15</sup>

Tot slot vermelden we graag nog dat vroegtijdig stoppen van DOAC medicatie in de routinezorg een nieuw risico voor trombo-embolische complicaties vormt. In een Nederlandse studie was deze met 20% meer dan twee keer zo hoog als bij de traditionele vitamine K antagonisten.<sup>16</sup> De therapietrouw was in het geding bij meer dan 25% van de DOAC gebruikers in een studie uit de VS met bewezen hoger risico op sterfte en trombo-embolische complicaties als gevolg.<sup>17</sup>



## Conclusie

De antistollingszorg is uniek in de brede toepassing van INR POCT en zelftesten met bewezen hogere zorgkwaliteit als gevolg. DOAC gebruik verkleint deze rol, maar introduceert ook nieuwe risico's. Als de antistollingszorg naar de huisarts of apotheker verschuift is het van groot belang het hoge niveau te handhaven. Dit kan door goede samenwerking met POCT professionals van een diagnostisch centrum én trombosedienst of antistolling-expertisecentrum. 📄

## Referenties

1. Cals JW, Schols AM, van Weert HC et al. Sneltesten in de huisartspraktijk: Huidig gebruik en behoefte aan testen in de toekomst. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A8210.
2. Folkeringa RJ, Geersing GJ, ten Cate H. Kaders voor verantwoorde antistollingszorg. Een bijdrage aan een gezamenlijke visie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018;162:D2811.
3. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Medisch jaarverslag 2017. <https://www.fnt.nl/algemeen/jaarverslagen>
4. McCahon D, Roalfe A, Fitzmaurice DA. An evaluation of a coagulation system (Xpreca Stride) for utilisation in anticoagulation management. *J Clin Pathol*. 2018 Jan;71(1):20-26. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204456. Epub 2017 Jun 13.
5. Biedermann JS, van Rein N, van den Besselaar AMHP, Buhre PN, de Maat MPM, van der Meer FJM, Leebeek FWG, Kruij MJHA. Impact of point-of-care international normalized ratio monitoring on quality of treatment with vitamin K antagonists in non-self-monitoring patients: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 695–703.
6. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 251–60.
7. Elsenberg EHAM, Debets CS en van Pelt J. Evaluatie van vier POCT INR meters. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014, vol. 39, no. 3 155.
8. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, Alonso-Coello P, Fitzmaurice D, Mahtani KR, Onakpoya IJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD003839. DOI: 10.1002/14651858.CD003839.pub3.
9. Ansell J, Hollowell J, Pengo V et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolys* 2007;23:83-91.
10. Holm T, Lassen JF, Husted SE et al. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *J Int Med* 2002;252:322-31.
11. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET et al. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Int Med* 2000;160:2343-8. <https://www.star-shl-innovatie.nl/>
12. <https://www.star-shl-innovatie.nl/>
13. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM et al. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMM, SAN 2015.
14. Harrison J, Shaw JP, Harrison JE. Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. *Int J Pharm Pract*. 2015 Jun;23(3):173-81. doi: 10.1111/ijpp.12148. Epub 2014 Sep 23.
15. Harper P, Harper J, Hill C. An audit of anticoagulant management to assess anticoagulant control using decision support software. *BMJ Open* 2014;4:e005864. doi:10.1136/bmjopen-2014-005864.

16. Dronkers CEA, Lijfering WM, Teichert M et al. Persistence to direct oral anticoagulants for acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018 Jul;167:135-141. doi: 10.1016/j.thromres.2018.
17. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Sep 2;17(1):236. doi: 10.1186/s12872-017-0671-6.

## Auteurs

1. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra
2. Marieke Kruip; internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam, tevens; Star-shl diagnostische centra, Etten-Leur

## Fotografie

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019

## Opsporing van nierschade at the point of care



*Chronische nierschade (CNS) komt steeds vaker voor. Dit is met name het gevolg van de groei van het aantal ouderen en toename van diabetes en hypertensie. Ook (andere) atherosclerose, auto-immuun gerelateerde aandoeningen en erfelijke metabole aandoeningen zijn etiologisch van belang. Geschat wordt dat CNS bij ongeveer 12% van de Nederlandse bevolking voorkomt. Dit is echter lang niet altijd bekend, omdat klachten veelal ontbreken. Vroege opsporing is van belang om medicamenteuze behandeling tijdig te starten in combinatie met leefstijladviezen en adequate monitoring van het ziektebeeld.*

Met de komst van de chronische zorgprogramma's diabetes en cardiovasculair risicomangement (en de huisartsrichtlijnen hierover) en door betere medicatiebewaking bij ouderen door apothekers en huisartsen is CNS de laatste jaren sneller in beeld gekomen. CNS wordt gedefinieerd en gestadieerd met behulp van nierfunctie en albuminurie. De nierfunctie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) wordt geschat door een berekening van de glomerulaire filtratiesnelheid aan de hand van het serumcreatininegehalte, leeftijd en geslacht. Hiervoor wordt de CKD-EPI formule gebruikt.

De mate van albuminurie kan beter met de albumine-creatinineratio (ACR) in urine worden bepaald dan met albumine teststroken in urine. Onlangs zijn de gereviseerde NHG Standaard Cardiovasculair risicomangement en de NHG Standaard Chronische nierschade verschenen.<sup>1,2</sup> Hierin wordt nu ook ACR geadviseerd bij de risico-inventarisatie. ACR moet herhaald geme-ten worden bij afwijkende uitslagen, want kent een grote, intra-individuele, biologische variatie en kan ook tijdelijk (na grote inspanning, een urineweginfectie en koorts) tot fout-positieve testuitslagen leiden. De biologische variatie is iets kleiner bij gebruik van de eerste ochtendurine.

*Creatine wordt gemaakt in de lever uit guanidinoazijnzuur. Via de bloedbaan wordt creatine getransporteerd naar de spieren en het centraal zenuwstelsel. In deze weefsels wordt het vervolgens door creatinekinase omgezet in creatinefosfaat, waarna vervolgens de fosfaatgroep wordt afgestaan aan ADP. Hierbij wordt het hoog energetisch molecuul ATP gevormd ten behoeve van de energiehuishouding. Het resterende eindproduct creatinine wordt via de bloedbaan uitgescheiden door de nieren. Aangezien de aanmaak en uitscheiding van creatinine relatief constant is, wordt dit molecuul gebruikt als maat voor de nierfunctie.*

### POCT methoden voor diagnostiek en monitoring van de nierfunctie; stand van zaken

#### *Creatinine*

Er zijn verschillende POCT apparaten op de markt beschikbaar voor de bepaling van creatinine in bloed. De meeste zijn alleen al op basis van de niet-analytische specificaties (grootte, prijs, bloedvolume, geen eGFR berekening) niet erg geschikt voor de huisartsenpraktijk. Alleen met de StatSensor (Nova Biomedical) is het mogelijk om, met een druppel bloed uit een vingerprik, snel en gebruiksvriendelijk een bepaling te doen, inclusief eGFR berekening. De StatSensor heeft de mogelijkheid het apparaatje te verbinden met andere informatiesystemen. De kleinere StatSensor Express kan dat niet.

Er zijn echter zorgen om de analytische prestaties van alle beschikbare apparaten. Tot op heden is in wetenschappelijke studies nog geen enkel apparaat voldoende accuraat bevonden voor routinematig gebruik in de huisartsenpraktijk. Dit geldt zowel voor het diagnosticeren van CNS bij patiënten met nog onbekende nierfunctie, als voor stadiëring van patiënten met chronische nierinsufficiëntie.<sup>3</sup> Voor screening met heldere voorwaarden kan er mogelijk wel een plek zijn in de huisartsenzorg, zo concluderen ook de onderzoekers in een belangrijke Australische studie uit 2010.<sup>4</sup> Daar kon men althans na calibratie van de StatSensor met de referentiemethode het aantal fout-negatieve testresultaten wel voldoende verlagen (hoge sensitiviteit van de test), wat dan wel zorgt voor een stijging van het aantal fout-positieve testuitslagen (lage specificiteit). Patiënten met grenswaarden of een (fout)positieve testuitslag zouden dan alsnog een bepaling in het centrale laboratorium moeten laten verrichten. De iSTAT (Abbott) scoorde in vergelijkend onderzoek vergelijkbaar of iets beter dan de StatSensor.<sup>5,6</sup> Het voordeel van deze test moet worden afgewogen tegen de hoge aanschafprijs en de noodzaak van een veneuze bepaling.

De afweging van de voor- en nadelen van de eventuele inzet van deze POCT testen is een gedeelde verantwoordelijkheid van de arts, apotheker en POCT experts van het ondersteunde diagnostisch centrum. Creatinine POCT kan onder strikte voorwaarden, na lokale verificatie en calibratie, als voldoende geschikt bevonden worden als men screening beoogt, wat het geval is bij cardiovasculair risicomanagement. Ook andere onderzoekers die creatinine POCT voor screening inzetten op een radiologieafdeling of voor monitoring na niertransplantatie trokken, met enige voorzichtigheid, deze conclusie.<sup>5,7,8</sup>

#### *Albumine-creatinine ratio (ACR)*

Over de accuratesse en gebruiksvriendelijkheid van ACR POCT is minder discussie. DCA Vantage (Siemens) en Afinion (Abbott) zijn de bekendste POCT apparaten met een kwantitatieve ACR test. Afinion wordt al veel gebruikt voor CRP POCT. Beide apparaten zijn beide accuraat genoeg voor gebruik in de dagelijkse huisartsenpraktijk.<sup>9,10</sup>

#### **Plaatsbepaling**

Creatinine POCT zou in de eerstelijnszorg diverse voordelen kunnen bieden: 1) snelle opsporing van CNS in een patiëntenpopulatie met verhoogd risico, bijvoorbeeld in het kader van cardiovasculair risicomanagement; 2) dosering(saanpassingen) van medicatie bij patiënten met een onbekende nierfunctie; 3) follow-up bij CNS; en 4) in acute situaties van nierfalen. In bovenstaande situaties kan het medisch beleid van de patiënt nog tijdens het consult met de huisarts of apotheker worden aangepast. Dit spaart tijd, leidt tot hogere patiënttevredenheid, en mogelijk ook tot kosteneffectieve zorg en verminderde morbiditeit.

Er is echter weinig goed onderzoek naar de diagnostische accuratesse van point-of-care creatininebepalingen. Uit de beschikbare studies blijkt dat de huidige apparatuur nog

niet accuraat genoeg is voor het opsporen van CNS bij patiënten met een onbekende nierfunctie. Alleen onder stringente afspraken met ondersteunende POCT experts uit het diagnostisch centrum kan er eventueel een plaats zijn voor creatinine POCT bij screening en in acute situaties. Bij grenswaarden en verlaagde eGFR dient sowieso alsnog een confirmatie plaats te vinden middels een reguliere bloedbepaling in het laboratorium. De richtlijn CNS raadt het gebruik van POCT creatinine in algemene zin niet aan. De klinische bruikbaarheid van creatinine POCT zal aanzienlijk toenemen als de analytische prestaties beter worden.

Verskillende apothekers hebben creatinine POCT (iSTAT en StatSensor) eerder al geïntroduceerd. Onderzoekers van een Nederlands haalbaarheidsonderzoek concludeerden dat gebruik van creatinine POCT bij oudere patiënten in openbare apotheken haalbaar en acceptabel was.<sup>11</sup> Wel benadrukten de auteurs dat goede samenwerking met ondersteunende POCT experts noodzakelijk is. Aanbevelingen voor deze samenwerking zijn beschreven in de multidisciplinaire richtlijn POCT in de huisartsenzorg.<sup>12</sup>

Nieuwe methoden zijn op komst, maar voorlopig nog niet beschikbaar. De verwachting is dat deze nieuwe generatie creatinine POCT testen veel accurater zullen zijn.

ACR POCT kan na geslaagde verificatie door het ondersteunend diagnostisch centrum zeer waarschijnlijk wel direct en routinematig worden ingezet.

#### **Conclusie**

Creatinine POCT in volbloed (vingerprik) en ACR in urine voor de diagnostiek en follow-up van CNS in de huisartsenzorg en voor medicatiedosering in de apotheken hebben op dit moment veel aandacht. Technisch gezien zijn de huidige apparaten voor creatinine nog niet goed genoeg om de plaats van de reguliere laboratoriumdiagnostiek in te nemen. In specifieke en uitzonderingssituaties, en alleen bij nauwe samenwerking met POCT experts, kan creatinine POCT mogelijk meerwaarde hebben, maar ervaring en bewijzen zijn nog schaars. ACR POCT diagnostiek, ingezet conform de huidige POCT richtlijn, lijkt wel al rijp voor gebruik in de dagelijkse praktijk. 🍷

#### **Referenties**

1. NHG Standaard Chronische nierschade; 2018. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
2. NHG Standaard Cardiovasculair risicomanagement, derde herziening; 2019. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
3. A Practical Guide to Global Point-Of-Care Testing. Chapter 11: Shepard M, Mathew T. Point-of-care testing for kidney disease. CSIRO Publishing 2016.
4. Shepard M, Peake M, Corso O, Shephard A, Mazzachi B, Spaeth B, Barbara J, Mathew T. Assessment of the Nova StatSensor whole blood point-of-care creatinine analyzer for the measurement of kidney function in screening for chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Aug;48(8):1113-9.
5. Korpi-Steiner NL, Williamson EE, Karon BS. Comparison of three whole blood creatinine methods for estimation of glomerular filtration rate

---

before radiographic contrast administration. *Am J Clin Pathol.* 2009 Dec;132(6):920-6.

6. Dimeski G, Tilley V, Jones BW, Brown NN. Which point-of-care creatinine analyser for radiology: direct comparison of the i-Stat and StatStrip creatinine methods with different sample types. *Ann Clin Biochem.* 2013 Jan;50(Pt 1):47-52.
7. Haneder S, Gutfleisch A, Meier C, et al. Evaluation of a handheld creatinine measurement device for real-time determination of serum creatinine in radiology departments. *World J Radiol* 2012 July 28; 4(7): 328-334
8. van Lint CL, van der Boog PJ, Romijn FP, et al. Application of a point of care creatinine device for trend monitoring in kidney transplant patients: fit for purpose? *Clin Chem Lab Med.* 2015 Sep 1;53(10):1547-56.
9. National Health Service. Point of care devices for the Measurement of HbA1c and low concentration albumin in urine (CEP08057). NHS Purchasing and Supply Agency, London, UK, 2009.
10. Omoruyi FO, Mustafa GM, Okorodudu AO, et al. Evaluation of the performance of urine albumin, creatinine and albumin-creatinine ratio assay on two POCT analyzers relative to a central laboratory method. *Clin Chim Acta.* 2012 Mar 22;413(5-6):625-9.
11. Geerts AFJ, de Koning FHP, de Vooght KMK, et al. Feasibility of point-of-care creatinine testing in community pharmacy to monitor drug therapy in ambulatory elderly patients. *J Clin Pharm Ther.* 2013 okt;38(5):416-22.
12. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM, Krabbe JG, Broek van den S, Weel J, Slingerland RJ, Ruiter C, Kusters GCM. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMM, SAN 2015.

### **Auteurs**

1. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra
2. Robert-Jan Sanders; laboratoriumsPECIALIST klinische chemie Star-shl diagnostische centra

### **Fotografie**

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019



*Troponine point-of-care testing:*

## **Wat is er mogelijk en wat schieten we er mee op?**



*Troponine is een eiwit dat deel uitmaakt van de filamenten van dwarsgestreept spierweefsel. De cardiale variant komt alleen in hartweefsel voor.<sup>2</sup> Het vrijkomen van cardiaal troponine in perifere bloed wijst dan ook op hartspiercel schade door een myocardinfarct óf door andere vormen van cardiale stress (denk aan een ernstige pneumonie, hartfalen). De internationale definitie van myocardinfarct (zie kader) illustreert het grote belang van troponine als hoeksteen van de diagnose.<sup>1</sup> In de definitie wordt nu nog uitgegaan van een essentiële stijging of daling van een verhoogd troponine als teken van actueel celverval. Dat is om verwarring met een stationair verhoogd troponine bij aandoeningen van meer chronische aard te voorkómen.*

Troponine testen worden echter steeds gevoeliger. Een geavanceerde troponine test, zoals de 5e generatie hoog-sensitief troponine (hs-Tn) test, kenmerkt zich door een lage coëfficiënt van variatie rond het afkappunt en de potentie om absolute waardes te meten tot ver onder de 99e percentiel in een normale referentie populatie.<sup>3</sup> Daarmee lijken dynamische tweepuntsmetingen in geselecteerde gevallen overbodig te worden: wanneer er één waarde gemeten wordt, die ver genoeg ónder de 99e percentiel van een normale referentie populatie ligt, lijkt een myocardinfarct uitgesloten.

### **Internationale definitie myocardinfarct.<sup>1</sup>**

*Myocardinfarct is:*

- (1) myocardschade (i.e. verhoogd troponine) mét*
- (2) stijging of daling troponine mét*
- (3) klinische tekenen van myocardischemie (i.e. symptomen óf ST-elevaties op ECG óf Q ontwikkeling op ECG óf passende afwijkingen bij beeldvorming danwel angiografie)*

### **Praktijk**

Door hanteren van een dergelijke afkapwaarde ver onder deze 99e percentiel is er een hoge sensitiviteit en kan er een snelle, 'one hour' of 'single measurement' uitsluiting van myocardinfarct gerealiseerd worden in geselecteerde gevallen. Zo bereikten Gimenez et al met een 'one' hour rule-out strategie uitgaande van een baseline laag gehalte aan hoog-sensitief troponine T (hs-TnT) van <5 ng/ml (99e percentiel in normale referentiepopulatie is 14 ng/ml) en een verandering binnen een uur van <2 ng/ml een negatief voorspellende waarde voor een hartinfarct van 99.6%.<sup>4</sup> In ander onderzoek werd er bij een 'single measurement' rule out strategie op basis van een eenmalige hs-TnT meting van minder dan 3 ng/ml al een sensitiviteit van 100% gevonden.<sup>5</sup> Met een 5e generatie hs-TnT test is het op deze manier mogelijk om een myocardinfarct binnen één uur en/of met één bepaling uit te sluiten.<sup>6</sup> Deze snelle rule-out strategieën worden steeds vaker gebruikt en zijn ook opgenomen in de Europese richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC).<sup>7</sup>

### **Belang goede point-of-care test**

Een deel van de patiënten op de eerste hart hulp kan daardoor snel, relatief goedkoop en veilig huiswaarts keren, bij het resterende deel van de patiënten volgt verder onderzoek. In dit korte tijdsvenster van één uur beslaat bloedafname, transport van het bloed naar het ziekenhuislaboratorium en wachten op een uitslag een relatief grote tijdspanne. Juist

bij deze snelle uitsluit-strategie is point-of-care testing (POCT) aan het bed van de patiënt dus van meerwaarde. Daarnaast zou troponine POCT buiten het ziekenhuis een bijdrage kunnen leveren aan veilige uitsluiting van myocardinfarct. Daarmee zou het hoge aantal mensen met pijn op de borst dat zekerheidshalve via de huisarts of na tussenkomst van ambulancepersoneel verwezen wordt naar de cardioloog voor uitsluiting van myocardinfarct, kunnen dalen.<sup>8</sup> Negentig procent van deze patiënten hebben uiteindelijk namelijk geen levensbedreigende aandoening. De zorg zou hierdoor goedkoper worden en het patiëntcomfort neemt toe.<sup>9</sup>

### Plaatsbepaling troponine POCT

Het is dus van belang dat een troponine test voldoet aan de vereiste testeigenschappen zoals hierboven beschreven. Troponine POCT moet dus zeer accuraat én erg gebruiksvriendelijk zijn. De combinatie van laagfrequent gebruik van een POCT apparaat, de noodzaak een levensbedreigende aandoening met voldoende zekerheid uit te sluiten (of eventueel op te sporen) én het gebruik in acute (onverwachte) omstandigheden stelt hoge eisen aan de inzet van troponine POCT en de kwaliteitsborging van het hele POCT proces.<sup>11</sup> De gebruiker moet de test eenvoudig kunnen uitvoeren en hierop (herhaald) getoetst worden. De testen die momenteel voorhanden zijn voldoen niet aan de hoge eisen voor accuratesse, met een ondergrens voor detectie van bijvoorbeeld 40 ng/ml zoals die geldt voor de troponine T bepaling met de Cobas h232 POCT (Roche).<sup>10</sup> Ook andere POCT apparaten in de huisartsenpraktijk, zoals de Triage (Alere/Abbott) en AQT90 (Radiometer) voldoen niet aan deze (nieuwe) standaard. De eerste resultaten in een klinische omgeving van high sensitive-troponine POCT (werkend op het iSTAT platform, Abbott) zijn bemoedigend.<sup>12</sup> De kostprijs van de iSTAT is echter hoog, waarmee de iSTAT voor de meeste huisartsen en ondersteunende diagnostische centra al snel te duur zou zijn om breed in te zetten. Ook andere bedrijven werken momenteel aan high-sensitive troponine POCT, maar het is nog te vroeg om hierover te kunnen rapporteren.

### Conclusie

Troponine bepalingen zijn van grote waarde voor de diagnostiek van myocardinfarcten. In een kwaliteit-geborgde POCT methode zouden ze een aanzienlijke bijdrage kunnen leveren aan veilige, kosteneffectieve en snelle triage in de huisartsenpraktijk. In de handen van huisartsen en ambulance zorgverleners zou troponine POCT kunnen leiden tot een forse reductie van het aantal patiënten met specifieke, thoracale pijnklachten dat nu laagdrempelig wordt verwezen, maar na analyse in het ziekenhuis geen ernstige aandoening blijkt te hebben. Accurate, gebruiksvriendelijke, high-sensitive troponine POCT apparaten zijn vooralsnog niet beschikbaar, maar mogelijk nu wel in een veelbelovend stadium van ontwikkeling. 🍷

### Referenties

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
2. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature*. 2003;424(6944):35-41.
3. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2125-8.
4. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, Schindler C, Puelacher C, Wildi K, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *The American journal of medicine*. 2015;128(8):861-70.e4.
5. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(13):1332-9.
6. Shabbir A, Fan L, Fraser G, Cassar MP, Swinburn J. One-Hour High Sensitivity Troponin Testing: A Safe and Effective Triage Tool for the Emergency Department. *Critical pathways in cardiology*. 2019;18(1):16-8.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
8. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, Boogaerts T, Buntinx F, Glatz JF, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(21):1727-32.
9. Willemsen RTA, Kip MMA, Koffijberg H, Kusters R, Buntinx F, Glatz JFC, et al. Early health technology assessment of future clinical decision rule aided triage of patients presenting with acute chest pain in primary care. *Primary health care research & development*. 2018;19(2):176-88.
10. Jungbauer C, Hupf J, Giannitsis E, Frick J, Slagman A, Ehret C, et al. Analytical and Clinical Validation of a Point-of-Care Cardiac Troponin T Test with an Improved Detection Limit. *Clinical laboratory*. 2017;63(4):633-45.
11. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM, Krabbe JG, Broek van den S, Weel J, Slingerland RJ, Ruiters C, Kusters GCM. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMG, SAN 2015.
12. Pickering JW, Young JM, George PM, Watson AS, Aldous SJ, Troughton RW, et al. Validity of a Novel Point-of-Care Troponin Assay for Single-Test Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *JAMA cardiology*. 2018;3(11):1108-12.

### Auteurs

1. Robert Willemsen; Huisarts, huisartsenpraktijk Nazareth Maastricht, huisarts onderzoeker Maastricht University
2. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra

### Fotografie

©Mark Kamphuis | mkfotografie.nl 2019

## Why and how Point-of-Care Testing is growing



*Throughout the developed world an increasing proportion of diagnostic or medical testing is being conducted outside of the central laboratory and closer to the patient. While the volume of point-of-care testing (POCT) remains small compared to laboratory testing, this significant trend continues due to a number of factors. These include the urgent need for cost effective healthcare through more treatment in the primary care or community as opposed to the secondary or hospital sector and, importantly, the desire of consumers and patients for more convenient healthcare. These forces have been assisted by advances in technology producing ever more capable point-of-care devices that generate results of the quality that is required for clinical purposes.*

This author has had the opportunity to recently review this trend across the world as part of an exercise to see whether his home country of Australia should implement POCT in the primary care sector including providing reimbursement. Currently POCT is conducted in many different healthcare sectors in Australia having been originally driven by the need to support healthcare for that portion of the population which lives outside of the major cities, some in locations hundreds of miles from major healthcare centres. Thus, over 20 years of development, POCT has facilitated life-saving healthcare for many in remote Australia.

But POCT is also being provided in Australian cities for the same reasons that it is being provided in the Netherlands – to help general practitioners provide efficient and patient convenient healthcare. After two decades of such POCT development there is now considerable POCT expertise in Australia which delivers close to 5 million point of care tests per year across the country. Many of these are delivered by laboratory networks but some are independent, albeit using laboratory trained personnel. Despite this, there remains resistance to POCT from laboratory professionals and governments or healthcare funders in Australia and indeed throughout the world. Such resistance can be attributed to two major issues: quality of testing and the mechanism of reimbursement.

But solutions to these barriers or risks of POCT also exist internationally. Norway through its NOKLUS organisation has probably led the way in providing a comprehensive support service that ensures the quality of testing including choice of POCT devices that are of the required analytical quality. And NOKLUS has extended its quality network into other Scandinavian countries. New Zealand is another country where laboratory type quality standards have been successfully applied to POCT and they have also achieved the enviable goal of a collaborative INR service between the pharmacy, laboratory and the GP.

In Australia currently, many GPs are already performing POCT for a limited range of tests but not all are performing them with quality management processes in place and they are not funded or reimbursed; the cost is absorbed by the GP or passed onto the patient. If the government decides to implement reimbursed POCT it will mandate that all practices must perform appropriate quality procedures and put an accreditation process in place. Systems to achieve these goals are in place already in some Australian POCT organisations such as the Integrated Cardiovascular Clinical Network in South Australia. In addition their spin-off, the Australian Point of Care Practitioners Network (APPN), has the potential to provide centralised POCT support across a large geographical network of POCT users.

But a key concern in Australia remains that of overtesting and excessive costs without delivered benefits. To address this and the other barriers and risks of POCT, the author sees much to commend in the Netherlands model of Star-shl. First they provide tests based on agreed clinical needs and supportive evidence. Second they provide a quality system for POCT management through laboratory trained scientists. If the GP or the POCT operator has problems, support is readily available to deal with any such issues. Third testing is reimbursed but not via the GP. This indirect mechanism would appear to reduce the risk that might be present in countries such as Australia where reimbursing GPs directly could lead to overtesting and generating additional costs.

There remains one further issue and that is of monitoring outcomes. Just because global evidence suggests POCT is effective, it does not necessarily mean that it is being effective when applied locally. POCT implementation should include the measurement of clinical and operational outcomes which can be audited or monitored in order to ensure that its effectiveness is achieved on a routine basis. It is encouraging to know that Star-shl will take these next steps in collaboration with university partners. When we have such systems we can be truly confident that POCT is delivering effective patient care. 🍷

### **Auteur**

*1. Andrew St John PhD, MAACB, FFSRCPPA, Principal Consultant, Drajon Management  
Perth, Western Australia*



## Hemoglobine POCT; doe het goed of doe het niet



*Point-of-care testing (POCT) wordt steeds vaker ingezet in huisartsenpraktijken en apotheken. Het grootste voordeel is een snelle uitslag, waardoor beleid direct bepaald kan worden. Een van de weinige POCT methoden die al jarenlang in de huisartsenpraktijk gebruikt wordt, is de bepaling van hemoglobine (Hb) uit capillair bloed verkregen met een vingerprik.*

Bepaling van Hb is geïndiceerd bij overmatig menstrueel bloedverlies, in het kader van chronische ziekten, bij klachten mogelijk passend bij anemie en ter controle vier weken na de start met orale ijzertoediening, of foliumzuur-/ vitamine B12 behandeling. In de NHG Standaard (2014) wordt anemie gedefinieerd als een Hb < 8,5 mmol/L voor volwassen mannen, en <7,5 mmol/L voor volwassen vrouwen.<sup>1</sup>

Anemie is veelvoorkomend in de huisartsenpraktijk. De prevalentie is hoog, wereldwijd 24,8%.<sup>2</sup> De incidentie in de Nederlandse huisartsen populatie is 8,6 per 1000 patiënten per jaar.<sup>1</sup> In het geval dat er een anemie wordt gediagnosticeerd, wordt aanvullende diagnostiek in het laboratorium aanbevolen voor het vinden van de oorzaak om zo een passende behandeling te kunnen starten. Bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies (ijzerebreksanemie zeer waarschijnlijk) en bij kinderen met een lichte anemie na infectieziekte (Hb  $\geq$  6,0 mmol/l) is dit niet nodig. De oorzaak van anemie betreft in meer dan de helft van de gevallen een ijzerebrek.<sup>1,3</sup> Andere belangrijke oorzaken zijn acute en chronische infecties, vitamine B12 of foliumzuur deficiënties, hemoglobinopathiën en nierfalen.

Alhoewel veel huisartsen een Hb meter in de praktijk hebben, zijn de ervaringen lang niet altijd goed. Wat is hiervan de reden? Zijn de apparaatjes simpelweg niet goed genoeg of zijn er andere redenen voor de wisselende gebruikerservaringen?

### Hb POCT methoden; stand van zaken

Er zijn diverse Hb POCT methoden op de markt. Beslist niet alle zijn geschikt voor gebruik in de dagelijkse praktijk. Een goed apparaat heeft een goede juistheid (meten wat de referentiemethode meet), goede precisie (weinig spreiding tussen de metingen) en is weinig fout-gevoelig in gebruik.

Een eenvoudige, snelle en goedkope POCT methode voor het schatten van het Hb is de WHO hemoglobine kleurschaal waarbij een druppel bloed op speciaal filterpapier vergeleken wordt met een kleurkaart. Ondanks de subjectiviteit van de methode en daarmee lage gevoeligheid en juistheid, wordt deze methode door zijn voordelen ingezet in ontwikkelingslanden waar geen alternatieve methode voorhanden is.<sup>4,5</sup> Veel artsen in Nederland kennen (uit hun opleidingstijd) nog wel een variant hierop, de Spencer meter, waarbij er naar de gelijkende kleur geschoven moest worden om vervolgens het Hb af te kunnen lezen. Deze methoden hebben in Nederland plaats gemaakt voor metingen met moderne automatische POCT-apparaatjes.



Voor POCT apparatuur is het belangrijk dat deze gestandaardiseerd worden met de Hemoglobinecyanide standaard van de International Council for standardisation in Haematology (ICHS) en Eurotrol.<sup>6</sup> Kijkend naar de juistheid van de methoden is er een duidelijk onderscheid tussen invasieve en niet-invasieve procedures. Niet-invasieve metingen, zoals die met de NBM 200 en NBM 200MP (Orsense) gebruiken een optische sensor rond de vinger. Dit is minder invasief, maar helaas is de juistheid en precisie minder dan van referentielaboratoriumapparatuur.<sup>7</sup>

De meest bekende en bestudeerde Hb POCT analyzer is de HemoCue (Radiometer). De Hb201+ en Hb201 DM gebruiken een vergelijkbare methode als de ICSH referentie methode, en de Hb301 is gekalibreerd naar de ICSH standaard. In de meeste studies wordt er een acceptabele overeenkomst tussen de resultaten van de HemoCue en referentielaboratoriumapparatuur beschreven.

Andere methoden zoals de i-STAT (Abbott), de epoc (Siemens, voorheen van Alere) en de in de huisartsenpraktijk veelgebruikte QuikRead go (Orion diagnostica) meten het Hb indirect, middels een berekening vanuit het hematocriet. Deze methode geeft over het algemeen goede resultaten. Echter, in patiënten met een veranderde plasma eiwitsamenstelling, elektrolytstoornis of hypertriglyceridemie kunnen er foutieve resultaten gemeten/berekend worden.<sup>8</sup> Daarom is het advies om de resultaten met zorgvuldigheid te interpreteren.

### Plaatsbepaling

De meest gebruikte, moderne Hb POCT apparaten zijn analytisch goed genoeg voor gebruik in de huisartsenpraktijk. Maar het apparaat is zo goed als zijn gebruiker. Oftewel, pre-analytische fouten kunnen al snel een verschil geven van wel 1-2 mmol/L ten opzichte van de werkelijke Hb-waarde. Het gaat dan vooral om onterecht lage testuitslagen door stuwen van een (te koude) vinger na een vingerprik met een te klein lancet (lancet kleiner dan 1,8 mm diepte, vaak een glucosepen). Een ander voorbeeld is het verkeerd vullen van de cuvette, met risico op een foutieve meting door luchtbellen.

Het wordt dan ook nadrukkelijk geadviseerd om de volgende keuze te maken: gebruik geen Hb POCT in eigen praktijk óf verricht Hb POCT in eigen praktijk in samenwerking met POCT-experts uit het ondersteunend ISO-geaccrediteerd diagnostisch centrum of klinisch chemisch laboratorium. Zij kunnen u, na validatie van de apparatuur en de testen, adviseren over de meest gebruiksvriendelijke en kwalitatief goede apparatuur, de gebruikers opleiden en certificeren, coördineren, centraal goedkoper inkopen en de kwaliteit van de POCT apparatuur en procedures borgen. Daarbij kan zo nodig op gebruikersniveau snel worden bijgestuurd als er technische of analysefouten ontstaan, na koppeling van de apparatuur aan specifieke software. De richtlijn Point-of-care testing in de huisartsenzorg fungeert hiervoor als leidraad.<sup>9</sup>

### Conclusie

Hb POCT kan in de huisartsenpraktijk met goed resultaat en veilig worden ingezet. Samenwerking met ondersteunende POCT-experts van een ISO geaccrediteerd diagnostisch centrum of klinisch chemisch laboratorium zal de twijfel over de kwaliteit van de Hb POCT apparatuur fors doen afnemen. Wel blijft het van belang de POCT-test selectief en alleen bij de juiste vraagstelling in te zetten. 🍷

### Referenties

1. NHG-Standaard Anemie. NHG-werkgroep Anemie. Huisarts Wet 2014;57(10):528-36.
2. de Benoist B et al., eds. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.*
3. Kassebaum N.J., *the global burden of anemia. Hematol Oncol Clin N Am 30 (2016) 247-308*
4. Shepard, M. *A practical guide to global point-of-care testing. 2016.*
5. Darshana, L. G. T., & Uluwaduge, D. I. *Validation of the WHO Hemoglobin Color Scale Method. Anemia. 2014; 2014:531670.*
6. Davis. B.H. Jungerius B., *International Council for Standardization in Haematology technical report 1-2009: new reference material for haemoglobin cyanide for use in standardization of blood haemoglobin measurements. Council for the Standardization of Haematology (ICSH).*
7. Dietzel F, Dieterich P, Dorries F, et al. *Invasive and non-invasive point of care testing and point-of-care monitoring of the hemoglobin concentration in human blood – how accurate are the data. Biomed. Eng. – Biomed. Tech. 2019.*
8. Briggs C, Kimer S, Green L. *Where are we at with point-of care testing in haematology. British Journal of Haematology, 2012, 158, 679-690.*
9. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM, Krabbe JG, Broek van den S, Weel J, Slingerland RJ, Ruiten C, Kusters GCM. *Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMG, SAN 2015.*

### Auteurs

1. Mirelle JAJ Huijskens; *laboratoriumspecialist klinische chemie, Star-shl diagnostische centra*
2. Rogier Hopstaken; *huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra*

### Fotografie

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019

## POCT voor de herkenning van sepsis: blik op de toekomst



*Sepsis is een syndroom dat gekenmerkt wordt door orgaanfalen als gevolg van een infectie.<sup>1</sup> In grofweg de helft van de gevallen gaat het om sepsis door pneumonie (pneumosepsis) en in een kwart door een urineweginfectie (urosepsis). Van de overige oorzaken van sepsis zijn abdominale infecties en huidinfecties het meest voorkomend.<sup>2</sup>*

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 10.000 patiënten per jaar op een IC opgenomen wegens sepsis. Eén op de vier patiënten overlijdt tijdens de opname en overlevenden hebben vaak langdurige beperkingen in hun functioneren.<sup>3</sup> De incidentie van sepsis zal, vooral door vergrijzing van de bevolking, de komende jaren toenemen. Bij verreweg het grootste deel van de patiënten is een bacteriële infectie de oorzaak. Snelle toediening van (intraveneuze) antibiotica is cruciaal voor de prognose. In de ziekenhuissetting is er veel aandacht voor snelle herkenning en behandeling van sepsis. Dit heeft bijgedragen aan een verbetering van de overleving.<sup>4</sup> Aangezien de huisarts vaak de eerste zorgverlener is die een inschatting moet maken van de toestand van acuut zieke patiënten, is het van groot belang dat ook huisartsen sepsis snel kunnen herkennen. De symptomen van sepsis zijn echter vaak subtiel of aspecifiek. Laboratoriumdiagnostiek kan bijdragen aan de diagnose, maar gezien het spoedeisende karakter van de aandoening, moet de beslissing om te verwijzen naar een ziekenhuis direct aan het bed gemaakt worden. Point-of-care testing (POCT) biedt mogelijk uitkomst.

### Stand van zaken

Er zijn talrijke biomarkers beschreven die mogelijk aanvullende, diagnostische en/of prognostische waarde hebben bij de beoordeling van patiënt met mogelijke sepsis.<sup>5</sup> We bespreken hier de belangrijkste die op dit moment beschikbaar zijn in reguliere laboratoria en als point-of-care test kunnen worden ingezet: C-reactief proteïne (CRP), lactaat en procalcitonine.

### CRP

De diagnostische meerwaarde van CRP voor sepsis in het ziekenhuis is bekend.<sup>6</sup> In dit tijdschrift is eerder aandacht besteed aan de waarde van CRP POCT bij volwassenen en bij kinderen.<sup>7,8</sup> Binnen de huisartsgeneeskunde is CRP POCT inmiddels ingeburgerd. Bijna de helft van de sepsisgevallen wordt veroorzaakt door een pneumonie. Als een pneumonie bij klinische twijfel kan worden uitgesloten met een CRP < 20 mg/l, lijkt het voor de hand te liggen dat hiermee ook een (pneumo)sepsis kan worden uitgesloten. Pneumosepsis kan zich echter zo snel ontwikkelen dat CRP stijging (vanaf 4-6 uren na start infectie) mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden. Bovendien gaat het om een andere categorie patiënten (meestal thuis bezocht) dan de spreekuurbezoeker met acute hoestklachten. De huidige wetenschappelijke inzichten en CRP afkappunten zijn gebaseerd op deze groep spreekuurbezoekers. Of CRP bij verdenking op sepsis in de huisartsenpraktijk toegevoegde waarde heeft moet dus nog blijken.

### Lactaat

Lactaat is een afbraakproduct bij anaerobe verbranding van glucose. Het kan verhoogd aanwezig zijn bij elke vorm van shock (>2 mmol/l) en is dus niet specifiek voor sepsis. Bij sepsis in combinatie met een lage bloeddruk en een lactaat boven de 2mmol/l is er sprake van septische shock.<sup>1</sup> Waarden boven de 4 mmol/l gaan gepaard met een verhoogde mortaliteit, ook bij een normale bloeddruk.<sup>9</sup> Arteriële en veneuze serumconcentraties van lactaat zijn vrijwel gelijk en ook de capillaire waarde komt nauw overeen met het arteriële bloed. De bepaling van lactaat als POCT is eenvoudig, goedkoop en snel, vergelijkbaar met de glucose meting. Maar behalve het feit dat lactaat geen informatie geeft over de aanwezigheid van een infectie, zijn er nog enkele andere belangrijke beperkingen voor het gebruik van lactaat voor de herkenning van sepsis. Een minderheid van de patiënten met sepsis heeft een verhoogd lactaat, waardoor het niet gebruikt kan worden om sepsis uit te sluiten. Voor de aanwezigheid van septische shock is het wel sensitief, maar het streven moet zijn om patiënten te herkennen in een eerder stadium. Ook is bij bepaling uit een vingerprik risico op contaminatie met zweet. Dit kan fout-positieve waarden geven, doordat zweet veel lactaat bevat.

### Procalcitonine

Procalcitonine is een voorlopereiwit van het hormoon calcitonine. Bij gezonde personen is de serum concentratie zeer laag. Met name door infecties kan het (sterk) verhoogd raken, maar net als bij CRP kan dit ook veroorzaakt worden door andere inflammaties. Procalcitonine wordt ook in de tweede lijn nog maar zeer beperkt bepaald. De enige indicatie waarvoor de meerwaarde voldoende is aangetoond is het stoppen van antibiotica op de ICU op geleide van daling van het procalcitonine.<sup>10</sup> Een theoretisch voordeel ten opzichte van CRP is de snellere stijging na begin van de infectie (2-4 uren versus 4-6 uren bij CRP), maar tot op heden is er nog onvoldoende bewijs voor een diagnostische meerwaarde bij verdenking op sepsis om gebruik in de reguliere zorg te rechtvaardigen. In eerder huisartsgeneeskundig onderzoek naar onderste luchtweginfecties scoorde procalcitonine minder goed dan CRP als voorspeller van pneumonie.<sup>11</sup> Diverse andere, innovatieve biomarkers worden momenteel onderzocht op hun meerwaarde bij sepsis.

### Plaatsbepaling

Op dit moment is nog niet bekend hoe POCT op een effectieve manier ingezet kan worden voor de herkenning van sepsis. Hoewel onderzoeksresultaten uit de tweede lijn laten zien dat zowel lactaat, CRP en procalcitonine diagnostische waarde hebben, kunnen we op dit moment geen concrete adviezen geven over hoe sepsis het beste kan worden uitgesloten of worden aangetoond. Mogelijk heeft een combinatie van markers als aanvulling op een set van klinische parameters de meeste waarde. We onderzoeken dit momenteel bij patiënten die thuis bezocht worden door een huisarts vanuit de Huisartsenpost, de TeSD-IT studie. De resultaten zijn naar verwachting over een jaar bekend. In een voorstudie bleek dat de huisarts in 43% van de patiënten die uiteindelijk op de IC

belandden met sepsis een infectie niet herkend werd. Deze patiënten overleden significant vaker dan de patiënten bij wie wel een infectie herkend werd.<sup>12</sup>

### Conclusie

Sepsis is een complex syndroom dat niet eenvoudig kan worden aangetoond of uitgesloten met één enkele test. CRP, lactaat en procalcitonine hebben mogelijk wel aanvullende diagnostische waarde in combinatie met andere klinische parameters. Aangezien herkenning van sepsis van levensbelang is huisartsen in de acute situatie geen beschikking hebben over regulier bloedonderzoek is de verwachting dat het niet zozeer de vraag is óf POCT gebruikt kan worden voor de herkenning van sepsis, maar welke testen het meest bruikbaar zijn. 🍷

### Referenties

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
2. Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients—a population-based survey. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):13-21.
3. Bakker J, Levi M, van Hout BA, van Gestel A. Sepsis, een gecompliceerd syndroom met belangrijke medische en maatschappelijke consequenties. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004 May 15;148(20):975-8. 4. Tromp M, Tjan DH, van Zanten AR, et al. The effects of implementation of the Surviving Sepsis Campaign in the Netherlands. *Neth J Med*. 2011 Jun;69(6):292-8.
5. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
6. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Mar;28(3):235-43. 7. Wellink C, Hopstaken RM. CRP POCT in de huisartsenpraktijk. *Farma Magazine* 2018;7:19-20.
8. Verbakel J, Hopstaken RM. CRP point-of-care testing bij kinderen met een luchtweginfectie: mag dat? *Farma Magazine* 2019;3:21-3.
9. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015 Apr;30(2):439.e1-6.
10. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-827.
11. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 2013 Apr 30;346:f2450.
12. Loots FJ, Smits M, van Steensel C, et al. Management of sepsis in out-of-hours primary care: a retrospective study of patients admitted to the intensive care unit. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022832. Published 2018 Sep 17. doi:10.1136/bmjopen-2018-022832

### Auteurs

1. Feike Loots; SEH arts, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede en onderzoeker TeSD-IT studie, Juliuscentrum, UMCU
2. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra

### Fotografie

©Mark Kamphuis | mkfotografie.nl 2019



## Glucose POCT vraagt om professionele prik



*Bepaling van capillair glucose na een vingerprik behoort, samen met de urinestriptest en de zwangerschapstest, tot de traditionele en meest gebruikte POCT (avant la lettre) in de huisartsenzorg.<sup>1</sup> Verschillende categorieën patiënten komen in aanmerking. Zo wordt glucose POCT, vaak oriënterend, bepaald bij spreekuurbezoekers die zich melden met klachten die kunnen passen bij diabetes mellitus, zoals dorst, polyurie, recidiverende urineweginfecties en onverklaard gewichtsverlies. Bij acuut zieke mensen, al of niet bekend met diabetes, wordt glucose, vaak tijdens spoedvisites, gecontroleerd om ernstige ontregeling (hypo- of hyperglykemie) of verhoogd risico op acute complicaties, zoals sepsis, op te sporen.*

Bij reguliere jaarcontroles in het kader van diabeteszorg en cardiovasculair risicomanagement wordt op dit moment voor een reguliere laboratoriaaanvraag gekozen, ook omdat ook andere bloedbepalingen nodig zijn. Maar regelmatig wordt in deze groep ook tussentijds met POCT een actuele glucosewaarde bepaald, vooral ter ondersteuning en controle van het therapieplan.

Voor de diagnose diabetes mellitus gebruiken we in Nederland de nuchtere glucosewaarde, gemeten in plasma, en verkregen na een veneuze afname. De diagnose diabetes mellitus kan pas worden gesteld als men op twee verschillende dagen twee nuchtere plasmaglucozewaarden vindt  $\geq 7,0$  mmol/l. Ook bij een nuchtere plasmaglucozewaarde  $\geq 7,0$  mmol/l of een willekeurige plasmaglucozewaarde  $\geq 11,1$  mmol/l in combinatie met klachten die passen bij hyperglykemie wordt de diagnose gesteld.<sup>2</sup> Bepaling van HbA1c wordt in Nederland niet aanbevolen voor diagnosestelling of opsporing. Toch zijn hier ook goede argumenten voor te noemen.<sup>3</sup> Deze zijn ook in een voorgaand artikel in deze POCT reeks aan de orde gekomen.<sup>4</sup>

POCT glucosebepalingen worden gedaan na een capillaire afname (vingerprik). Wat is de plaats voor deze POCT methode binnen de huisartsenpraktijk en apotheek? Welke glucosemeters kunnen we hier het beste voor gebruiken? En hoe verhouden die meters zich ten opzichte van de consumentenmeters die patiënten zelf gebruiken?

### Glucose POCT versus consumentenmetingen

We vallen maar meteen met de deur in huis. Op dit moment gebruiken bijna alle huisartsen en andere zorgverleners in de huisartsenpraktijk, op de Huisartsenpost, tijdens huisartsenvisites (vanuit de artsentas) en in de apotheek glucosemeters die niet geschikt zijn voor professioneel gebruik. Het zijn consumentenmeters die bedoeld zijn om het eigen bloedglucose op regelmatige basis te monitoren. Voor dit doel wordt een hogere foutmarge (tot 15%) geaccepteerd dan voor professioneel gebruik (maximaal 10%).<sup>5,6</sup> Binnen de ruime markt aan glucose consumentenmeters (meer dan 80 meters) zijn ook meters die slechter scoren dan de geaccepteerde foutmarge. Een afwijking van 15% van het juiste getal betekent dus dat een werkelijke glucosewaarde van 7 mmol/l (ondergrenswaarde voor diagnose diabetes mellitus) met een consumentenmeter ook als 5,9 of als 8,1 gemeten kan worden. Naast beperkingen van de analyzer zijn ook andere factoren bekend die glucosemetingen kunnen beïnvloeden. (tabel 1)



Tabel 1: Belangrijke factoren die de kwaliteit van glucose POCT kunnen beïnvloeden

<b>Categorie</b>	<b>Factor</b>	<b>Effect op glucosemeting</b>
Analyzer	<i>Consumenten analyzer (zelftest analyzer = geen POCT)</i>	<i>Bedoeld voor het monitoren van bloedglucose vanuit bekende uitgangssituatie; tot 15% afwijking ten opzichte van plasmameting met referentiemethode</i>
	<i>Professionele analyzer (POCT)</i>	<i>Bedoeld voor zorgprofessional: oriëntatie op mogelijke diabetes, opsporen (ernstige) hypo- en hyperglykemie, verhoogd risico op complicaties; tot 10% afwijking ten opzichte van plasmameting in centraal laboratorium wordt geaccepteerd;</i>
	<i>Bewaking/onderhoud</i>	<i>Een technisch goede analyzer is geen statisch gegeven, vraagt om continue bewaking en onderhoud door POCT expert en zorgprofessional</i>
Patiënt	<i>Hematocriet</i>	<i>Laag hematocriet (anemie) kan ten onrechte tot hoge glucosewaarde leiden. Hoog hematocriet (polycythemie) kan ten onrechte tot lage glucosewaarde leiden.</i>
	<i>Zuurstoftherapie</i>	<i>Hoge zuurstofspanning kan ten onrechte tot lage glucosewaarde leiden bij glucosemeters die glucoseoxydase gebruiken bij de analyse. (en andersom). Dit speelt geen rol bij de in Nederland goedgekeurde POCT analyzers</i>
	<i>Medicatie</i>	<i>Hoge doses paracetamol kunnen tot foutief verhoogde glucosewaarden leiden</i>
	<i>Ernstig zieken</i>	<i>Door beperkte perifere bloedcirculatie (shock, dehydratie, hypotensie, perifere vasculaire ziekte, oedeem) kan POCT meting (capillair volbloed) ten onrechte tot lagere glucosewaarden leiden dan in centrale bloedcirculatie</i>
Pre-analyse	<i>Biosample</i>	<i>Glucoseconcentratie in volbloed (vingerprik) is 11% lager dan in plasma, maar wordt automatisch gecorrigeerd op de analyzers die in Nederland worden verkocht</i>
	<i>Biosample afnametechniek</i>	<i>Kans op pseudo-hyperglykemie door contact met glucoserijk voedsel</i>
Analyse	<i>Aflezen testresultaat</i>	<i>bv foutcode beoordelen als testresultaat, geen alertheid/herhaling meting bij verdachte waarde(n)</i>
Post-analyse	<i>Communicatie</i>	<i>Kans op fouten of verwisselingen verkleinen door goede elektronische verslaglegging en communicatie</i>
Kwaliteitsborging POCT proces	<i>Samenwerking zorgprofessional en POCT expert</i>	<i>Geformaliseerde samenwerking tussen eindgebruiker en POCT expert uit geaccrediteerd diagnostisch centrum/laboratorium verkleint risico op fouten en vergroot patiëntveiligheid</i>

### Professionele glucose poct analyzers

Er zijn verschillende professionele glucose POCT analyzers beschikbaar. Een gestructureerd en uniform overzicht van de prestaties van de verschillende, nieuwe generatie, professionele en zelftest analyzers in verschillende settings en populaties ontbreekt.<sup>7</sup> Slechts enkele studies beschrijven professionele analyzers. In een Nederlandse studie naar 4 professionele analyzers en een consumentenmeter bij patiënten op de Intensive Care voldeden de professionele analyzers Accu-Chek Inform II (Roche), Glucose 201 (HemoCue) en Precision Xceed Pro3 (Abbott) aan de ISO 15197 criteria en alleen Accu-Chek Inform II aan de TNO en NACB/ADA 2011 criteria.<sup>8</sup> Ook in een Koreaanse ziekenhuisstudie scoorde Accu-Chek Inform II goed (ISO 15197:2013 and CLSI document POCT 12-A3).<sup>9</sup> De StatStrip glucose (NovaBiomedical) is recentelijk ook goedgekeurd voor gebruik bij ernstig zieken.<sup>10</sup> Ondanks de beperkte, vergelijkende onderzoeken kunnen we op basis van de vele interne validatiestudies in diverse laboratoria stellen dat de genoemde POCT analyzers voldoen voor gebruik in ziekenhuizen en de eerste lijn.

### Plaatsbepaling

De Inspectie voor de Gezondheidszorg, nu Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) geheten, heeft in 2008 een circulaire doen uitgaan met aanbevelingen en aandachtspunten voor het decentraal gebruik van POCT-glucosemeters in ziekenhuizen.<sup>11</sup> Dit gebeurde naar aanleiding van enkele ernstige incidenten met ongekoppelde glucose analyzers in het ziekenhuis.<sup>12</sup> Sindsdien is het in ziekenhuizen verplicht om alle POCT apparatuur volgens de hoogste POCT normen te gebruiken.<sup>13</sup> IGZ meldde ook het volgende: 'De inspectie raadt bloedglucosemeters die bestemd zijn voor gebruik in de thuisituatie ten zeerste af voor gebruik in de ziekenhuizen en andere zorginstellingen. Deze meters zijn voor een ander doel in de handel gebracht. Meters voor thuisgebruik zijn specifiek bestemd voor gebruik door één persoon en niet bedoeld voor een groep patiënten.' (citaat, Circulaire 2008-02-IGZ)

We moeten voornamelijk concluderen dat deze boodschap de huisartsenpraktijk nog onvoldoende heeft bereikt. De richtlijn Point-of-care testing in de huisartsenzorg is mede gedragen door het Nederlandse Huisartsen Genootschap, maar in accreditatietrajecten wordt hier nog onvoldoende naar gehandeld.<sup>14</sup> Ook zijn er nog diverse laboratoria die hieraan in de huisartsenpraktijk geen of onvoldoende invulling aan geven.

Met accurate en betrouwbare professionele, draagbare glucose analyzers en hoogkwalitatieve inzet van deze glucose POCT methode kan een meer patiëntveilige en gebruiksvriendelijke kwaliteitsslag geslagen worden in de zorg van diabetes en patiënten met klachten die mogelijk op diabetes wijzen. Bovendien kan de door het centraal laboratorium bewaakte professionele glucose analyzer dienen als 'moederapparaat', waarop patiënten hun eigen consumentenmeter kunnen checken. De jaarcontrole bij de praktijkondersteuner leent zich uitstekend om de vingerprikprocedure en zelftest door de patiënt te observeren en daarnaast een 2e druppel bloed te gebruiken voor een test op de

professionele analyzer. Onregelmatigheden in de procedure (24% van de patiënten maakt hierbij fouten)<sup>15</sup> en afwijkende testuitslagen ten opzichte van de professionele meting kunnen hiermee worden opgespoord. Vastgelegde afspraken met het ondersteunende laboratorium over het vervolgbeleid zullen de patiëntveiligheid vergroten en de kwaliteit van de diabeteszorg verbeteren. Glucose POCT kan in samenwerking met geaccrediteerde laboratoria of eerstelijns diagnostische centra worden ingezet voor professionele monitoring in de huisartsenpraktijk. Verschillende POCT analyzers zijn hiervoor goed genoeg bevonden. Voor diagnosestelling van diabetes blijft vooralsnog de glucose plasmabepaling in het centrale laboratorium, met nog kleinere foutmarges, nodig.

### Conclusie

Gebruik van glucosemeters bestemd voor de consument zijn niet geschikt voor gebruik door zorgprofessionals. Wij raden aan dat zorgprofessionals ook professioneel glucose gaan meten. Hiervoor zijn professionele POCT analyzers beschikbaar. Glucose POCT met goedgekeurde, professionele analyzers en voldoende kwaliteitsborging volgens de hoogste POCT norm heeft de potentie om tot betere, veiligere en meer servicegerichte diabeteszorg te leiden. Voor diagnosestelling blijft vooralsnog een reguliere bepaling in het centrale laboratorium nodig. 🍌

### Referenties

1. Howick J, Cals JW, Jones C, et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open* 2014;4:e005611 10.1136/bmjopen-2014-005611
2. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; Vierde (partiele) herziening; 2018. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
3. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. 2011 ([http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)).
4. Hopstaken RM. Heeft HbA1c POCT potentie in de huisartsenzorg? *Farma Magazine* 2019;4:14-6.
5. CLSI document POCT12-A3 – Point of Care Blood Glucose testing in Acute and Chronic Care facilities. Approved guideline – Third edition; 2013.
6. Jansen RT, Slingerland RJ. SKML-Quality Mark for point-of-care test (POCT) glucose meters and glucose meters for home-use. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jul;48(7):1021-7. doi: 10.1155/CCLM.2010.226.
7. A Practical Guide to Global Point-Of-Care Testing. Chapter 9: Shepard M, Shaw J, Zimmet P. Point-of-care testing for diabetes: glucose. CSIRO Publishing 2016.
8. Thorpe GH. Assessing the quality of publications evaluating the accuracy of blood glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Mar;15(3):253-9. doi: 10.1089/dia.2012.0265.
9. Gijzen K, Moolenaar DL, Weusten JJ, Pluim HJ, Demir AY. Is there a suitable point-of-care glucose meter for tight glycemic control? Evaluation of one home-use and four hospital-use meters in an intensive care unit. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Nov;50(11):1985-92.
10. Jeong TD, Cho EJ, Ko DH, Lee W, Chun S, Hong KS, Min WK. Large-scale performance evaluation of Accu-Chek inform II point-of-care glucose meters. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016 Dec;76(8):657-663. Epub 2016 Oct 14.
11. U.S. Food and Drug Administration. (2014, September 24). FDA clears glucose monitoring system for use in hospital critical care units [Press release].

12. Point-of-Care bloedglucosemeters, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Circulaire 2008-02-IGZ.

13. Lindemans J, Vroonhof K, Kate J ten, Slingerland RJ, Vermeer HJ. Het gevaar van een sinaasappel. *Medisch Contact* 2008; 63: 1514-1516.

14. Hopstaken RM, Kleinveld HA, Balen van JAM, Krabbe JG, Broek van den S, Weel J, Slingerland RJ, Ruiters C, Kusters GCM. Richtlijn Point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg. NHG, NVKC, NVMM, SAN 2015.

15. Nijpels G, Serree MJ, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patiënten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1068-70.

### Auteurs

1. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra
2. Robbert Slingerland; laboratoriumsPECIALIST Klinische Chemie Isala Klinieken, Zwolle

### Fotografie

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019

## POCT bij urineweginfecties

# Van piskijken tot smartphone



*Urine POCT is zeer waarschijnlijk de oudste vorm van POCT en kent een rijke geschiedenis. Ongeveer 1.000 jaar v.Chr. wist men al dat als een plasje insecten aantrok er mogelijk wat aan de hand was (glucosurie) met iemand. En Hippocrates schreef 2400 jaar geleden dat kleur- en geurveranderingen van urine duiden op koorts. Macroscopisch onderzoek van een bokaal met urine (het 'piskijken', ook een geliefd onderwerp voor schilderijen) was in de Middeleeuwen een beproefde, en flink overschatte, methode om ziekten te duiden.*

Ruim 150 jaar geleden kon men het, nog altijd gebruikte, nitriet in de urine opsporen, al was dit toen nog een bewerkelijke test met proefbuisjes en een vloeibaar Griess-reagens, later opgevolgd door de eerste urineteststrips op de markt. Daarbij wordt de kleur van het in urine gedoopte testvlakje vergeleken met een kleurenkaartje als referentiestandaard. Ook kon een urinesediment (na centrifuge van de urine) onder de microscoop worden beoordeeld op het aantal leukocyten en bacteriën. Lang gold dat het detecteren van nitriet in urine als bewijs van bacteriurie, ook asymptomatisch, genoeg reden was om met antibiotica te starten.<sup>1</sup> Vandaag de dag is het belangrijker af te gaan op de anamnese van de patiënt om vervolgens te besluiten over eventuele vervolgdagnostiek.

Vrouwen presenteren (klachten van) urineweginfecties zeven keer zo vaak als mannen.<sup>2</sup> Het is voor hen de meest voorkomende reden voor bezoek aan de huisarts, wat resulteert in, naar schatting, 1-1,5 miljoen urinetests per jaar.<sup>3</sup> Het menselijk oog van de zorgprofessional is tot nu toe de meest gebruikte 'techniek' bij het aflezen van urine teststrips. Maar is dit ook het beste of wint het elektronische oog van automatische urine-analysers het van de mens? Ondertussen hebben deze automatische urine-analysers hun intrede gedaan en lijkt de smartphone een logische uitbreiding. Hiermee zou de urine POCT een urine zelftest worden. Wel zo handig voor de patiënt met klachten die passen bij een urineweginfectie, maar zijn we al zover? En wat is de kwaliteit van deze nieuwe generatie diagnostische testen voor de diagnose urineweginfectie in de lange traditie van het 'piskijken'?

### Automatische urine-analyse voor urineweginfecties; stand van zaken

De NHG Standaard Urineweginfecties kent specifieke flowdiagrammen voor verschillende patiëntgroepen. De grootste groep bestaat uit gezonde, niet-zwangere vrouwen met mictieklachten. In deze groep wordt geadviseerd de urine in de huisartsenpraktijk te testen op nitriet met het volgende vervolgbeleid. Een positieve nitriet test is nagenoeg bewijzend voor een urineweginfectie. Een negatieve nitriet test, gecombineerd met een positieve leukocyten of erythrocyten test wordt opgevolgd door een urinekweek of, naar keuze, een semikweek (Uricult, Orion diagnostica) of urinesediment (voor microscoop-bekwame praktijkassistenten) in de huisartsenpraktijk. Indien er op basis van de anamnese al een sterke verdenking op een urineweginfectie was kan urineonderzoek (bij herkenning van de klachten) achterwege blijven of wordt een negatieve nitrietest direct gevolgd door een (semi)kweek.

We hebben eerder zes automatische urine-analyzers aan een vergelijkend onderzoek onderworpen: Uryxxon Relax (Macherey Nagel), Urisys 1100 (Roche), Clinitek Status (Siemens), Aution 11 (Menarini), Aution Micro (Menarini) en Urilyzer (Analyticon).<sup>4</sup> Een dergelijk onderzoek was, vreemd genoeg, nog niet eerder verricht. We onderzochten de analytische prestaties en overeenkomst van nitriet, erythrocyten en leukocyten, in vergelijking met een tweevoudige, standaard laboratoriummethode. Alle automatische analyzers presteerden goed. Voor wat betreft nitriet was ook de overeenkomst van Uryxxon, Urisys, Clinitek en de twee Autions zelfs perfect. Voor erythrocyten en leukocyten was dit lager, maar goed genoeg voor gebruik in de dagelijkse huisartsenpraktijk: een urineweginfectie is nagenoeg zeker als erythrocyten of leukocyten zijn aangetoond (hoge positief voorspellende waarde). Afwezigheid van erythrocyten en leukocyten sluit een urineweginfectie, ook als dit automatisch wordt afgelezen, echter niet in alle gevallen met zekerheid uit.

De praktijkassistenten oordeelden dat de analyzers gemakkelijk te gebruiken waren en, naar hun idee, tot betere zorg leiden in de praktijk. Omdat bekend is dat automatische urine-analyse tot minder identificatie- en communicatiefouten leidt,<sup>5</sup> hadden we genoeg reden om ook onze tweede studie uit te voeren: leidt gebruik van de automatische urine-analyzer tot minimaal dezelfde, goede zorg voor patiënten. Het antwoord was een duidelijk 'ja', op de harde uitkomstmaten (zoals hierboven beschreven), en zelfs iets beter. Het automatisch aflezen van de aan- of afwezigheid van leukocyten was weliswaar iets beter dan bij het visueel aflezen, maar nog altijd in matige overeenstemming met de referentiemethode.

De eerste commerciële automatische urinetesten voor gebruik op de smartphone zijn intussen ook ontwikkeld. We onderzochten de eerste beschikbare test voor deze toepassing, de Uchek. De prestaties waren dramatisch slecht. Het Utrechtse kraanwater bleek zelfs 'een urineweginfectie' te hebben. Hetzelfde bedrijf bood ook de mogelijkheid de medicamenteuze behandeling te kopen via hun website. Navraag bij het bedrijf leverde geen reactie op.<sup>7</sup> Hoge verwachtingen hadden we van een bedrijf uit Silicon Valley (Scanadu) dat naast de Scanadu Scout (door innovatiegoeroes onmiddellijk en letterlijk aanbevolen aan 'klant en koningin') ook de Scanaflo had ontwikkeld als urine zelftest. Maar voordat we deze in handen konden krijgen, werd het bedrijf (na een heuse media hype) plotseling opgeheven, vermoedelijk omdat de analytische kwaliteit van beide producten onvoldoende bleef.

### Plaatsbepaling

Automatische urine-analyzers hebben hun plek verdiend in de eerstelijnszorg. Zij waren al een tijdje beschikbaar en werden door de meeste gebruikers enthousiast omarmd en routinematig gebruikt. Als belangrijkste voordelen gaven praktijkassistenten aan dat de urines nu objectief beoordeeld werden en de resultaten 'direct op papier' staan. Anderen roemen vooral het feit dat nu automatisch op het juiste moment (aantal seconden) wordt

afgelezen. Veel huisartsen herkennen de situatie op de Huisartsenpost dat een in urine gedipte strook 'voor de dokter' werd klaargelegd om af te lezen, soms 10-15 minuten, voordat de huisarts tijd hiervoor had. Het belangrijkste bezwaar voor introductie dat het meest wordt genoemd is het feit dat automatische urine-analyse in samenwerking met het ondersteunende diagnostisch centrum in het huidige financieringssysteem betekent dat het eigen risico van de patiënt belast wordt, zoals alle laboratoriumtesten die in het centrale lab worden verricht en overige POCT die in samenwerking met het diagnostisch centrum worden uitgevoerd. Een bezwaar dat vooral praktijkassistenten in de huisartsenpraktijk hebben aangegeven is het feit dat per gebruik van het apparaat slechts één urinestrook kan worden afgelezen. Op piekmomenten kan hierdoor vertraging in de afhandeling van urines ontstaan. Om dit te ondervangen zijn ondertussen de eerste typen urine-analyzers op de markt gekomen (UC-1000, Sysmex) en de Clinitek Advantus (Siemens), waarbij maximaal acht urinestroken op een lopend bandje gelegd kunnen worden om deze direct achter elkaar te kunnen testen. De prijs van deze nieuwe analyzers is echter wel weer een stuk hoger dan van de eerdere urine-analyzers en de vraag is of laboratoria deze, in een knellend corset van de zorgverzekeraars, kwalitatief hoogwaardig en praktisch kunnen (blijven) ondersteunen in de huisartsenpraktijk.

Met de positieve resultaten van onze studies is er in ieder geval reden genoeg om automatische urine-analyse in de eerstelijnszorg te overwegen. Het is de verwachting dat met automatische urine-analyse en kwaliteitsborging door POCT experts ook veel minder humane fouten zullen ontstaan, maar studies naar klinische patiëntuitkomsten zijn nog niet verricht.

Wat betreft automatische urine-analyse als zelftest met de smartphone kunnen we voornamelijk overtuigend stellen dat er nog geen bewezen betrouwbare automatische zelftest beschikbaar is die de consument/patiënt kan helpen een urineweginfectie te diagnosticeren of veilig uit te sluiten. Het is de verwachting dat de consument in de nabije toekomst de urine wél kwalitatief hoogwaardig met de eigen smartphone zal kunnen gaan testen op een urineweginfectie, zo mogelijk vooraf gegaan door een goed, klinisch algoritme op basis van ingegeven klachten. De combinatie van technologische vooruitgang in analysetechnieken en de steeds gevoeliger 'elektronische ogen' van de smartphones zullen de voedingsbodem zijn.

### Conclusie

Automatische urine analyzers bij klachten van een urineweginfectie kunnen betrouwbaar en gebruiksvriendelijk in de dagelijkse eerstelijnszorg worden gebruikt. De verwachting van POCT experts is dat gebruik hiervan tot patiëntveiligere zorg leidt. Dit geldt niet voor urine zelftesten met de smartphone, alhoewel het de verwachting is dat dit in de nabije toekomst wel zo zal zijn. 🍀



---

### Referenties

1. Douglas Sleigh J. Detection of Bacteriuria by a Modification of the Nitrite Test. *Br Med J* 1965;1(5437):765–7.
2. NHG-Standaard Urineweginfecties; Derde herziening; 2013. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
3. [www.nivel.nl](http://www.nivel.nl).
4. Schot MJC van Delft S, Kooijman-Buiting AMJ, de Wit NJ, Hopstaken RM. Analytical performance, agreement and user-friendliness of six point-of-care testing urine analysers for urinary tract infection in general practice. *BMJ open* 2015;5(5), e006857.
5. Management and use of IVD point of care test devices. Medicines and healthcare Products Regulatory Agency, 2013.
6. Van Delft S, Goedhart A, Spigt M, van Pinxteren B, de Wit NJ, Hopstaken RM. A prospective study comparing automated and visual point-of-care urinalysis in general practice. *BMJ Open*. 2016 Aug 8;6(8):e011230. doi: 10.1136.
7. van Delft S. Kraanwater met blaasontsteking. *Salstro Nieuwsbrief* 3, november 2014.

### Auteurs

1. Rogier Hopstaken; huisarts, innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra
2. Sanne van Delft; Salstro, Utrecht

### Fotografie

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019

## Ontwikkeling in POCT-apparatuur brengt D-dimeer bepaling terug in de huisartspraktijk



*Met het beschikbaar komen van de nieuwe generatie Point of Care Testing-apparatuur (POCT) wordt het weer mogelijk voor huisartsen om D-dimeer bepaling te gaan doen voor patiënten met een vermoeden van diep veneuze trombose of een longembolie. Huisarts-onderzoeker Ruud Oudega (Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch) heeft hoge verwachtingen van de pilot die hiervoor nu start.*

Er waren huisartsen die goed gebruik wisten te maken van de striptest die laboratoria voor hen ter beschikking stelde voor het doen van een D-dimeer bepaling. Met die striptest konden ze ter plekke, tijdens het consult, bij een patiënt met een vermoeden van een diep veneuze trombose of een longembolie vaststellen of ze die wel of niet moesten verwijzen naar het ziekenhuis. Maar die striptest verdween van de markt toen bleek dat die niet voldoende betrouwbaar in de huisartspraktijk en commercieel interessant was. Hiermee kwam de poortwachtersfunctie van de huisarts voor het voorkomen van onnodige verwijzingen van patiënten naar het ziekenhuis onder druk te staan. Oudega legt uit: "De huisarts moest de patiënt voor die D-dimeer bepaling naar het laboratorium van het ziekenhuis gaan sturen of naar een eerstelijns diagnostisch centrum. Maar de uitslag via het lab komt vaak pas binnen na de sluitingstijd van de eigen huisartspraktijk van de patiënt. Die uitslag gaat dan dus naar de huisartsenpost, waar die wordt ontvangen door de dienstdoende huisarts. Die kent de patiënt en diens problematiek niet en weet dus niet wat hij met die laboratoriumuitslag moet doen. Dit geeft zowel de huisarts als de patiënt zoveel ongemak dat de huisarts zijn patiënt maar direct naar de afdeling SEH van het ziekenhuis stuurt in plaats van zelf een D-dimeerbepaling aan te vragen. Uit oogpunt van kostenbeheersing in de zorg geen optimale oplossing natuurlijk, en ook niet heel patiëntvriendelijk. Maar wel begrijpelijk."

### Geen geschikte tests

Oudega heeft als leider van een trombosedienst zelf ervaren hoe zorgvuldig je te werk moet gaan bij diagnostiek en behandeling van veneuze trombose. Hij speelde een actieve rol in onderzoek hiernaar, dat het Julius Centrum van het UMC Utrecht verrichtte in samenwerking met de universiteiten van Amsterdam en Maastricht. "Deze AMUSE studies vormden de basis voor de NHG-standaard Diep veneuze trombose en longembolie", vertelt hij. "Maar om de huisarts een rol te kunnen geven in de diagnostiek hiervoor is naast een beslisregel een D-dimeer bepaling nodig. De eenvoudige D-dimeer striptesten zijn niet veilig genoeg en de enkele beschikbare POC apparaten zijn te groot, te duur of niet geschikt voor bepaling met bloed uit een vingerprik. Omdat geen geschikte tests beschikbaar waren voor de huisartspraktijk, dienden de huisartsen hun patiënten naar het laboratorium te sturen met de eerder genoemde logistieke bezwaren."

Het is dan ook begrijpelijk dat na het wegvallen van de striptest de roep van de huisartsen om een nieuwe D-dimeertest die ze in hun praktijk konden gebruiken steeds luider werd. "Maar er is geen gouden standaard en de verschillende testen in het laboratorium geven een grote variatie aan uitslagen van eenzelfde testmonster", zegt Oudega. "Dit terwijl een

uitslag net boven of onder de afkapwaarde van doorslaggevend belang is om de patiënt wel of niet te verwijzen." Voor nieuwe D-dimeer testen moet daarom, in tegenstelling tot de meeste andere testen, een klinische validatie plaatsvinden.

### **Kantelmoment**

Het goede nieuws is dat er nu een omslagpunt is gekomen. De nieuwe generatie Point of Care-apparaten die nu op de markt komt, is geschikt voor een groot aantal laboratoriumbepalingen, waarbij de testen analytisch zijn gevalideerd. Oudega vertelt: "Ik heb met verbazing gezien hoe snel de POCT-CRP-test in de huisartspraktijk gemeengoed werd. Nu zijn nieuwe POCT-apparaten gevalideerd die zowel CRP als D-dimeer en andere testen kunnen doen. De thans beschikbare nieuwe generatie POCT D-dimeer testen zijn klinische gevalideerd met de EVA-studie (Evaluation of biomarkers in VTE). Deze testen blijken even veilig als de laboratoriumtesten en minstens zo effectief. Dit is dus echt een kantelmoment. We gaan hiermee een nieuwe fase in: één apparaat voor meerdere testen, geschikt voor toepassing in de huisartspraktijk. Bovendien worden deze apparaten steeds goedkoper. Ze kosten minder dan de eerste apparaten die op de markt kwamen voor alleen het doen van een CRP-test. Die zijn inmiddels in veel praktijken al langer in gebruik en zijn mogelijk in een aantal gevallen inmiddels aan vervanging toe. Meteen een mooi moment voor huisartsenpraktijken om de overstap naar die nieuwe POCT-apparaten te maken en de D-dimeer bepaling weer terug te brengen in de huisartspraktijk. We weten op basis van onderzoek hoe groot de waarde is van die directe bepaling in de huisartspraktijk: een verwijzing naar het ziekenhuis blijkt hiermee in zeker vijftig procent van de gevallen niet nodig."

### **Zorgvuldige introductie**

De potentiële kostenbesparing is dus groot. Maar de introductie van de nieuwe POCT-D-dimeer test in de huisartsenpraktijk vereist wel zorgvuldigheid. Het is niet simpelweg een kwestie van even zo'n POCT-apparaat kopen voor de praktijk. Oudega legt uit waarom niet: "We hebben nu bewezen dat de kwaliteit van de nieuwe generatie POCT-D-dimeer testen minstens even veilig en effectief is als de bepaling in een laboratorium. Maar de diagnostiek moet wel zorgvuldig plaatsvinden, daarom gaan we een pilot doen waarbij een aantal laboratoria die apparatuur ter beschikking stellen aan huisartspraktijken om hiermee ervaring op te doen. In die pilot onderzoeken we of de werkwijze gaat brengen wat we ervan verwachten. Wat ons hierbij helpt is dat de nieuwe generatie POCT-apparaten meestal al voorzien zijn van een internetaansluiting om de testuitslagen direct in het laboratoriumsysteem van het HIS en het ZIS te plaatsen. De klinisch chemicus kan daardoor op afstand meekijken met het laboratoriumonderzoek en de huisarts voorzien van spiegelinformatie."

Een aantal huisartsen kan aan de slag met de POCT D-dimeer test door met het laboratorium deel te nemen aan een pilot van een jaar. "We zien wel dat groepspraktijken mogelijk

zelf al een POCT-apparaat willen kopen", zegt Oudega, "maar het is beter om dit onder supervisie van een klinisch chemicus te doen. Bovendien worden testen vergoed als het laboratorium de apparatuur en testmateriaal verstrekt aan de huisarts. We gebruiken de pilot ook om gegevens te verzamelen om tot een passend tariefvoorstel voor de Nederlandse Zorgautoriteit te komen voor POCT laboratoriumonderzoek dat voldoet aan de kwaliteitseisen van de Richtlijn POCT-diagnostiek." 🇳🇱

### **Auteur**

*Frank van Wijck, medisch journalist*

### **Fotografie**

©Mark Kamphuis | [mkfotografie.nl](http://mkfotografie.nl) 2019



# Diagnostiek democratiseert



*De kwaliteit van de vele POC- en zelftesten moet beter. Een nieuw kenniscentrum gaat de kwaliteit van de apparatuur beoordelen én borgen. “POCT ontwikkelt zich snel. We moeten echter wel het kaf van het koren scheiden”, zo stelt Rogier Hopstaken, huisarts en innovator.*

Op zijn visitekaartje staat innovatiespecialist. Bij Star-shl diagnostische centra, dat binnenkort een nieuw laboratorium in Rotterdam opent, verbindt hij zorg, wetenschap en bedrijfsleven aan elkaar als het gaat om POCT. “Ik beweeg mij tussen alle organisaties door. Ben betrokken bij het maken van richtlijnen, informeer zorgverzekeraars over de kosten-effectiviteit van POCT, zet universiteiten aan tot onderzoek en laat huisartsen de voor- en nadelen ervan zien. Dat kan ik doen vanuit een eerstelijns diagnostisch centrum dat geworteld is in de huisartsenzorg en facilitator is van deze toepassingen.”

POCT (Point-of-Care Testing) is het uitvoeren en analyseren van een laboratoriumtest in de buurt van de patiënt. De testresultaten zijn snel bekend en de zorgverlener kan nog tijdens het consult de uitkomst en de vervolgstappen met de patiënt bespreken. De patiënt staat ook positief tegenover POCT: snelle service en een vingerprik is minder belastend dan bijvoorbeeld een venapunctie. En ook huisartsen willen eraan. Het wachten is op het apparaat dat veel meer testen in een keer kan doen. Dit ‘alles-in-1’ apparaat zal een belangrijke stap zijn in het sneller diagnosticeren van patiënten, stelt Rogier Hopstaken.

## Waar komt die fascinatie voor POCT vandaan?

“Tijdens de gecombineerde opleiding huisarts en onderzoeker kwam ik er al snel achter dat er handigere en betere manieren zijn dan gebruik te maken van de eigen zintuigen om de diagnose pneumonie te stellen. Wist je dat de ontdekker van de stethoscoop de eerste POCT daarvoor heeft ontwikkeld? Zijn houten instrument kwam in plaats van luisteren met het oor op de borstkast. Daarmee is het begonnen, daarna is het heel lang stil gebleven in de ontwikkeling. Tot een Noorse onderzoeker in de jaren tachtig van de vorige eeuw aantoonde dat het prikken van bloed een beter resultaat oplevert bij het voorspellen van longontsteking dan welke andere tool die huisartsen dan ook hebben. Dit onderzoek heeft echter buiten Scandinavië weinig bekendheid gekregen. Pas toen ik met mijn eigen onderzoek de meerwaarde van een POC test bij lageluchtweginfecties kon aantonen begon het te lopen.”

Het onderzoeksteam toonde vervolgens aan dat de C-reef proteïne (CRP)-POC test het aantal antibioticumvoorschriften fors verlaagde. CRP-POCT onderscheidt dus pneumonie van andere luchtweginfecties en kan zo onnodig antibioticumgebruik voorkomen.

“De resultaten van dit onderzoek spraken voor zich. We hebben aangetoond dat gebruik van deze test leidt tot minder gebruik van antibiotica. Als we dit ook wereldwijd kunnen realiseren is dat een enorme sprong voorwaarts. POCT heeft mij gegrepen en nooit meer losgelaten. Overigens, per 1 maart volgend jaar stap ik ook weer als huisarts de praktijk in. Ik kan dit prachtige vak niet missen en wil de patiënt kunnen helpen.”

POCT ontwikkelt zich snel, maar de meerwaarde voor de patiënt is lang niet altijd duidelijk. Eenvoudige glucose en urine testjes kennen we inmiddels wel. In opkomst is de nieuwe generatie POCT-apparatuur die steeds vaker op onderdelen kan concurreren met centrale labanalysers, zoals de D-dimeer-POCT bij diep veneuze trombose en longembolie. “Met deze test hoeft de helft van de patiënten niet naar het ziekenhuis. Binnenkort komt er een nieuwe generatie POCT aan die het bewezen net zo goed test als het centrale lab. Op dit moment wordt ook een experiment gehouden in de psychiatrie. Patiënten met bipolaire stoornis kunnen snel ontregeld raken. Zelfstandig testen op de medicatiespiegel van lithium biedt dan uitkomst.”

---

*“Diagnostiek is niet alleen iets van het lab of het ziekenhuis, maar verschuift via het ziekenhuis naar de eerste lijn en zelfs naar de patiënt.”*

---

#### Waar staan we nu met POCT?

“Diagnostiek democratiseert. We staan voor een enorme technologische revolutie. Met een mondige patiënt en consument die meer de regie wil nemen over de eigen gezondheid en allerlei mogelijkheden ontdekt om ook zelf diagnostiek te doen. Diagnostiek is niet alleen iets van het lab of het ziekenhuis, maar verschuift via het ziekenhuis naar de eerste lijn en zelfs naar de patiënt. Daar liggen kansen en gevaren: er komen tal van mooie POC-testen en zelftesten op de markt die van toegevoegde waarde kunnen zijn. Die ontwikkeling moeten we omarmen. Maar we moeten ook het kaf van het koren scheiden. Er is namelijk veel rommel op de markt. Apparatuur waarvan de werking ondeugdelijk is. Zelftesten waarvan je je moet afvragen wat de patiënt eraan heeft. Kortom, we staan op een splitsing. De vraag is welke afslag we gaan nemen.”

#### Wat staat er allemaal te gebeuren dan?

“Internationale spelers als Google, Amazon en Apple gebruiken artificiële intelligentie technieken om met behulp van data van gebruikers algoritmes te maken: vul nog even het lijstje in en zo worden patiënten naar een bepaalde test geleid. De vraag is of de algoritmen op de juiste data zijn gebaseerd en bij de eigen situatie passen. Ik ken voorbeelden waarbij patiënten door het invullen van een eenvoudige vragenlijst in combinatie met metadata ten onrechte naar bepaalde medicatie worden geleid. Even invullen en daar kunt u uw medicatie ophalen. Het NHG is partner bij een initiatief voor screening van cardiovasculair risicomanagement voor consumenten. Daarbij moet een vragenlijst worden ingevuld waarna de patiënt gevraagd wordt voor eigen rekening een test te kopen. Los van de kosten voor de patiënt, denk ik dat het zinvoller is om de huisarts te

blijven betrekken, maar dan wel in een one-stop consult, waarbij de patiënt direct weet waar hij aan toe is. Ik roep professionals nadrukkelijk op om als bewaker van de kwaliteit te dienen. We moeten hen dan wel goed informeren over de zin en onzin.”

De POCT-apparatuur wordt steeds kleiner en hanteerbaarder. De technologie verschuift van het grote lab naar de kleine handzame analyzer. “Bedrijven als Abbott, Roche en Siemens zijn hierin bijvoorbeeld actief. Toch verbaast het me hoe weinig vernieuwende producten daadwerkelijk verschijnen. Ik wacht nog steeds op de échte doorbraak. Maar die gaat er zeker komen.”

#### Waar gaat het uiteindelijk naar toe met point of care?

“In Nederland is de huisartsenzorg goed georganiseerd. Ik verwacht daarom dat de huisarts verantwoordelijkheid neemt over wanneer het zinnig is om iets extra te testen naast het consult zelf. De anamnese en lichamelijk onderzoek blijven namelijk de basis, een POC-test is iets extra's. Natuurlijk, de patiënt kan kleine klachten zelf oplossen en daarvoor gebruik maken van een bewezen goede zelftest, maar in veel gevallen gaat het om patiënten met complexe aandoeningen en is het noodzakelijk dat er iemand met je meekijkt en meedenkt over de indicatie voor een test, de uitslag en de vervolgstappen. Neem de patiënt die na een rondje fietsen bij thuiskomst pijn op de borst signaleert. Gebruikt hij dan de zelftest troponine, een hartmarker, dan geeft de test mogelijk een goede uitslag waardoor de patiënt denkt dat er niets aan de hand is. Daar gaat het mis, want testen van troponine heeft geen nut direct na het signaleren van de klacht. De uitslag kan dan foutief zijn. Om dat te voorkomen is het altijd noodzakelijk dat een professional betrokken is.”

#### Van wie is het domein POCT?

“Traditioneel is dit het werk van het lab. Nu is het een deeldomein van de huisarts met ondersteuning van het diagnostisch centrum. Het zou kunnen dat een deel van de verantwoordelijkheid en regie bij de patiënt komt te liggen, maar dat verschilt per situatie. Ik ken voorbeelden uit het buitenland waar POCT wordt gebruikt als triage-instrument zodat de uitslag bepaalt of de patiënt naar de zorgverlener gaat. Dat past niet goed in ons huidige huisartsgeneeskundig denken. POCT kan als zelftest op termijn ook een plek krijgen bij de apotheker, de drogist of in de supermarkt. De openbare apotheek kan gebruikmaken van een POCT-test voor creatininebepaling, om te controleren of de nierfunctie van de patiënt reden geeft om de medicatie aan te passen. Bij de drogist zijn tal van zelftesten verkrijgbaar. Maar de vraag is doe je daar goed aan: wat is het doel van het prikken en het meten? We moeten voorkomen dat we patiënten nodeloos ongerust maken. Ook bij het meten van iets eenvoudigs als cholesterol is het belangrijk voorzichtig te zijn: er komt wel een getalletje uit, maar is dat reden om extra zorg te vragen, medicatie te slikken en ga zo maar door?”

---

### Netwerkorganisatie POCT en zelftesten

De kwaliteit van POCT is, ondanks dat stickertje met CE-markering niet vanzelfsprekend goed of voor de doelgroep geschikt. Daarin gaat Hopstaken verandering brengen. “Er zijn veel vragen over de kwaliteit en de werking van POCT en zelftesten. Het ontbreekt echter aan een kenniscentrum waar zorgverleners, universiteiten, bedrijven en patiëntenverenigingen terecht kunnen met al hun vragen. Collega’s Ron Kusters van het Jeroen Bosch Ziekenhuis, Jochen Cals van de Universiteit Maastricht en ik hebben de handen ineen geslagen. Dat kenniscentrum zijn we momenteel aan het opzetten. Je kan er terecht voor technische validatie tot een volwaardig onderzoekstraject bij een nieuwe POC-test. Zo komt onze stichting de kwaliteit van de POCT ten goede.”

### Waar staat POCT over 5 jaar?

“Dan beschikt de huisarts over één apparaat dat veel verschillende bepalingen kan doen met een vingerpriktest. Tegen die tijd is het in de eerste lijn normaal dat een diagnostisch centrum op afstand ondersteunt bij het trainen van de gebruikers en het borgen van de kwaliteit van tests, apparatuur, testprocedures, communicatie en interpretatie van de testresultaten. De burger gaat meer zelf testen, maar de ervaring leert dat ook deze ontwikkeling niet heel snel gaat. Voor ‘echte’ diagnostiek wil de Nederlander nog graag naar de huisarts.” 🇳🇱

#### **Auteur**

*Niels van Haarlem, journalist*

#### **Fotografie**

*Jan Vonk, Jan Vonk Fotografie*



De huidige stand van zaken op het gebied van Point-of-care testing anno 2020 aan de hand van een bundeling van artikelen, columns en interviews met (inter)nationale POCT-experts.

Deze uitgave is tot stand gekomen uit een samenwerking tussen Star-shl en FarmaMagazine. Artikelen verschenen eerder in FarmaMagazine en op POCT.nl onder hoofdredactie van Rogier Hopstaken; innovatiespecialist Star-shl diagnostische centra.



**Locatie Etten-Leur**

Bredaseweg 165, 4872 LA  
Postbus 228, 4870 AE  
t. 076 - 502 91 00  
f. 076 - 502 93 59

**Locatie Rotterdam**

Vlambloem 21, 3068 JE  
Postbus 8661, 3009 AR  
t. 010 - 289 02 50  
f. 010 - 207 11 60



[info@star-shl.nl](mailto:info@star-shl.nl) | [www.star-shl.nl](http://www.star-shl.nl)