

# Aanvraag van laboratoriumtests

Update 2025 – Deel 1

P. Van Royen Paul, Chr. Leyns, A. Verpoorten, S. Mokrane, M. Goossens, A. Janssen, N. Dekker, H. Cloetens, A. De Sutter, L. Godderis, J. Marlier, K. Claes, E. Cavalier, M. Verbinnen

In opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn

Versie voor publicatie: Januari 2026

Cardiovasculaire screening - monitoring

Hypertensie

Chronische nierinsufficiëntie – Chronische nierschade

Seksueel overdraagbare infecties (soi)

Diabetes Mellitus type 2

Hartfalen



*Inbreng van de patiënt en afweging door de zorgverlener in de eerste lijn*

*Richtlijnen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de eerste lijn. Zij vatten voor de zorgverlener in de eerste lijn samen wat voor de patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de zorgverlener in de eerste lijn de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat de zorgverlener en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.*

# Inhoud

1. Inleiding.....	4
1.1 Motivatie voor de herziening.....	4
1.2 Doel van de richtlijn.....	4
1.3 Patiëntenpopulatie.....	4
1.4 Gebruikers van de richtlijn.....	4
1.5 Afkortingen.....	4
1.6 Soorten aanbevelingen en hun betekenis.....	5
2. Cardiovasculaire screening - monitoring.....	7
2.1 Welke labotests zijn nodig om het globaal cardiovasculair risico te bepalen in de eerste lijn, bij wie en aan welke frequentie?.....	7
2.2 Welke labotests zijn nodig om het globale cardiovasculaire risico te monitoren in de eerste lijn, bij wie en aan welke frequentie?.....	13
2.3 Welke labotests zijn nodig bij de medicamenteuze behandeling om het cardiovasculair risico te verminderen, en aan welke frequentie?.....	15
3. Hypertensie.....	22
3.1 Welke labotests zijn aangewezen bij een nieuwe diagnose van hypertensie?.....	22
3.2 Welke labotests zijn nodig om de diagnose van secundaire hypertensie te stellen?.....	25
3.3 Welke labotests zijn nodig om ongecompliceerde hypertensie op te volgen, en aan welke frequentie?.....	25
3.4 Welke labotests zijn nodig om hypertensiegebonden orgaanschade (gecompliceerde hypertensie) op te volgen, en aan welke frequentie?.....	28
3.5 Welke labotests zijn nodig bij patiënten onder medicamenteuze behandeling voor hypertensie, en aan welke frequentie?.....	30
4. Chronische nierinsufficiëntie/ chronische nierschade.....	32
4.1 Wie screenen op chronische nierinsufficiëntie/chronische nierschade, en met welke frequentie?.....	32
4.2 Welke labotests zijn nodig om te screenen op chronische nierinsufficiëntie/nierschade?.....	36
4.3 Welke labotests zijn nodig (gepast/aangewezen) om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie/nierschade te stellen?.....	38
4.4 Welke labotests zijn nodig (gepast/aangewezen) bij de opvolging van chronische nierinsufficiëntie, en met welke frequentie?.....	41
5. Seksueel overdraagbare infecties (soi).....	47
5.1 Wie screenen op welke soi's?.....	47
5.1.1 Algemene bevolking.....	47
5.1.2 Specifieke groepen.....	49
5.1.3 Personen met aanhoudend risicogedrag.....	53
5.1.4 Bij welke soi is screening niet aanbevolen?.....	56
5.2 Welke labotests zijn nodig om een soi op te sporen (screening en diagnose)?.....	58
5.2.1 <i>Chlamydia trachomatis</i> (CT) en <i>Neisseria Gonorrhoe</i> (NG).....	58
5.2.2 Hepatitis B.....	63
5.2.3 Syfilis.....	65
5.2.4 Hiv.....	67
5.2.5 <i>Trichomonas vaginalis</i> en <i>Mycoplasma genitalium</i> .....	69

5.2.6 Herpes-simplexvirus (HSV) .....	71
5.3 In welke gevallen en wanneer is een 'test op genezing' nodig na de behandeling van een soi? .....	74
6. Diabetes mellitus type 2 .....	77
6.1 Wie screenen op diabetes mellitus type 2? .....	77
6.2 Welke labotests zijn nuttig/overbodig om te screenen op en de diagnose te stellen van diabetes mellitus type 2? .....	82
6.3 Welk tijdsinterval hanteren tussen de labotests voor screening/diagnostiek naar diabetes mellitus type 2? .....	85
6.4 Welke labotests zijn nuttig/overbodig om de glykemie op te volgen bij patiënten met diabetes mellitus type 2, en aan welke frequentie? .....	86
6.5 Welke labotests zijn nuttig/overbodig om het cardiovasculair risico op te volgen en nefropathie op te sporen en op te volgen bij patiënten met diabetes mellitus type 2, en aan welke frequentie? .....	89
6.6 Welke labotests zijn nuttig/overbodig voor de opstart en bij de opvolging van medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2? .....	91
7. Hartfalen.....	96
7.1 Welke labotests zijn nodig om de diagnose van chronisch hartfalen te stellen? .....	96
7.2 Welke labotests zijn nodig bij de start en de opvolging van medicatie voor chronisch hartfalen? .....	99
7.3 Welke labotests zijn nodig om patiënten met chronisch hartfalen (HFrEF) én ijzerdeficiëntie, met of zonder anemie, op te volgen?.....	107
8. Totstandkoming .....	109
8.1 Auteurs .....	109
8.2 Huisartsen in opleiding .....	109
8.3 Participatie van patiënten .....	109
8.4 Belangenvermenging en financiering .....	109
8.5 Methodologie .....	110
Referenties .....	110

## 1. Inleiding

### 1.1 Motivatie voor de herziening

De oorspronkelijke richtlijn met betrekking tot het aanvragen van laboratoriumtests dateert van maart 2011 en was aan een volledige herziening toe. Nieuwe wetenschappelijke inzichten maken het nodig om verschillende onderdelen bij te werken. In de praktijk is er nog steeds een kloof tussen het aanvragen van laboratoriumtests en het beschikbare bewijs voor gepast gebruik.

Deze richtlijn kan bijdragen aan meer consistente en doelmatige aanvragen van laboratoriumonderzoek in de eerste lijn en tegelijk hun verkeerd gebruik terugdringen. De aanbevelingen worden ook omgezet naar beslisregels, als basis voor een 'Prescription Search Support System (PSS)' dat voorschrijvers ondersteunt bij het efficiënt aanvragen van laboratoriumtests via een centraal softwaresysteem.

### 1.2 Doel van de richtlijn

Deze richtlijn ondersteunt huisartsen en andere eerstelijnsgezondheidswerkers bij het rationeel en doelmatig aanvragen van laboratoriumtests. Ze dient als leidraad om op een onafhankelijke en wetenschappelijk onderbouwde manier laboratoriumtests aan te vragen bij:

- screening: om aandoeningen vroegtijdig op te sporen en om overlijden zo veel mogelijk te voorkomen;
- diagnostiek: om een aandoening aan te tonen of uit te sluiten of om het onderscheid te maken tussen aandoeningen;
- behandeling en opvolging: zowel van de aandoening zelf als van de behandeling.

Bij een patiënt met meerdere aandoeningen zal de arts vaak een combinatie van laboratoriumtests moeten aanvragen. Specialistische labo-aanvragen vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

De richtlijn bestaat uit 2 delen. Dit eerste deel behandelt het aanvragen van labotests bij:

- cardiovasculair risico (globaal, hypertensie, hartfalen),
- chronische nierschade,
- seksueel overdraagbare infecties,
- diabetes.

### 1.3 Patiëntenpopulatie

Volwassen personen (mannen en vrouwen vanaf 18 jaar) met risico op bepaalde aandoeningen en/of die voor deze aandoeningen worden opgevolgd.

De aanvraag van laboratoriumtests bij kinderen valt buiten bestek van deze richtlijn.

### 1.4 Gebruikers van de richtlijn

Zorgprofessionals (onder andere huisartsen) werkzaam in de eerste lijn.

### 1.5 Afkortingen

ACR: albumine-creatinine ratio

ACE-remmers: angiotensine-converted enzymes remmers

ALT: Alanine transaminase

anti-HBc: Antilichamen tegen Hepatitis B core

ARL: aids referentielaboratoria

ARNi: Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor

BI: betrouwbaarheidsinterval

BMD-CKD: bone and mineral disorders of chronic kidney disease

BMI: Body Mass Index

CK: creatininekinase

CT: *Chlamydia trachomatis*

CVA: cerebrovasculair accident

ecg: electrocardiogram  
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate  
FINDRISC-score: Finse diabetesrisicoscore  
GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1  
GIP/GLP-1: Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1  
GNG: Gestoorte Nuchtere Glucose  
HBcAL: Hepatitis B core Antilichaam  
HBsAg: Hepatitis B surface Antigen  
HBsAL: Hepatitis B surface AntiLichaam  
HF: Hartfalen  
HFrEF: Hartfalen met gereduceerde ejectiefractie  
HR: hazard risk  
HSV: *Herpes Simplex Virus*  
LGV: *Lymfogranuloma venereum*  
Lp(a): Lipoproteïen a  
LR+: Likelihood ratio van een postieve test  
MG: milligram  
MSM: mannen die sex hebben met mannen  
NAAT: nucleïnezuuramplificatietest  
NG: *Neisseria gonorrhoeae*  
NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap  
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence  
NP: natriuretische peptiden  
NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug  
NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretisch peptide  
OGTT: Orale Glucose Tolerantie Test  
PCR: Polymerase chain reaction of Polymerasekettingreactie  
PID: pelvic inflammatory disease  
POC: point of care  
PrEP: Pre-Expositie Profylaxe  
PSS: prescription search support system  
PTH: parathyroïd hormoon  
RA: reumatoïde artritis  
RAAS: Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem  
RCT: randomized controlled trial  
RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering  
SCORE II: Systematic Coronary Risk Evaluation 2  
SCORE II-OP: Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons  
SGLT2 : natrium-glucose-cotransporter 2  
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
soi: seksueel overdraagbare infecties  
TSH: thyroïd-stimulerend hormoon

## 1.6 Soorten aanbevelingen en hun betekenis

Deze richtlijn formuleert 3 soorten aanbevelingen (zie kader):

- Aanbevelingen met aanduiding van een GRADE:
  - Deze aanbevelingen komen tot stand via de GRADE-methodologie ("Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation") (1),(2).
  - GRADE is een methode ontwikkeld door de GRADE Working Group om op een overzichtelijke manier met een uniforme codering inzicht te krijgen in de zekerheid van het achterliggende wetenschappelijke bewijs en de sterkte van de aanbeveling. De criteria voor het toepassen van GRADE werden in 2016 herzien (3).
  - De GRADE-benadering omvat 2 stappen:
    - Een beoordeling van de zekerheid van het wetenschappelijk bewijs (voor alle uitkomsten die bepalend zijn geweest in het formuleren van de aanbeveling). Dit wordt in deze richtlijn uitgedrukt in een niveau van zekerheid (hoog = A, matig = B of laag = C).
    - Een beoordeling of inschaling ('grading') van de sterkte van de aanbeveling, die vertaald wordt naar een cijfer (sterk = 1 of zwak = 2).
- Aanbevelingen op basis van goede praktijk ('Good Practice Statements' of GPS):
  - Dat zijn aanbevelingen zonder directe onderbouwing en die worden geformuleerd wanneer er uitsluitend indirect wetenschappelijk bewijs bestaat, de aanbeveling nodig is om goede zorg te bieden én de voordelen ervan duidelijk zijn.
  - Zulke aanbevelingen zijn dus steeds sterk, maar niet onderbouwd door direct bewijs.
  - Ze komen tot stand via informele consensus.

- Aanbevelingen op basis van consensus :
  - Deze aanbevelingen komen tot stand wanneer er geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar is, maar er onder experts brede overeenstemming bestaat over de beste aanpak.
  - Deze aanbevelingen worden geformuleerd via een formele consensusprocedure, waarbij klinische ervaring, praktijkkennis en gedeelde inzichten van zorgverleners worden samengebracht om tot een gedragen advies te komen.

Kader: Overzicht van de soorten aanbevelingen, met hun betekenis.

Soort aanbeveling		Voordelen versus nadelen of risico's	Betekenis zekerheid van bewijs	Implicaties
GRADE 1A	Sterke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	We hebben een sterk vertrouwen dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
GRADE 1B	Sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit effect dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
GRADE 1C	Sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs		Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt mogelijk sterk af van het geschatte effect.	
GRADE 2A	Zwakke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	We zijn sterk overtuigd dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
GRADE 2B	Zwakke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
GRADE 2C	Zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt hiervan mogelijk sterk af.	Zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen even goed te verantwoorden zijn.
Aanbeveling op basis van goede praktijk	Sterke aanbeveling zonder directe onderbouwing en zonder aanduiding van GRADE.			
Aanbeveling op basis van consensus	Aanbeveling die niet kan worden onderbouwd door wetenschappelijk bewijs en die tot stand is gekomen via een formele consensusprocedure.			

## 2. Cardiovasculaire screening - monitoring

### 2.1 Welke labotests zijn nodig om het globaal cardiovasculair risico te bepalen in de eerste lijn, bij wie en aan welke frequentie?

#### Practice Statement

- Bepaal totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculair risico te bepalen o.b.v. de SCORE II (-OP)-tabel bij personen vanaf 40 jaar met een vermoeden van een verhoogd cardiovasculair risico, zoals **(aanbeveling op basis van goede praktijk)**:
  - een familiale voorgeschiedenis van vroegtijdig ischemisch incident;
  - aanwezigheid van risicofactoren (roken, obesitas, verhoogde bloeddruk of een andere risicoverhogende comorbiditeit).
- Bepaal bij personen met een vermoeden van een verhoogd cardiovasculair risico aanvullend, eenmaal in het leven, de Lp(a)-waarde op het moment van de eerste cardiovasculaire risicobepaling om de risico-inschatting verder te verfijnen **(aanbeveling op basis van goede praktijk)**.

#### Praktisch advies

Onder familiale voorgeschiedenis van vroegtijdig ischemisch incident verstaan we een fataal of niet-fataal incident bij een eerstegraads mannelijk familielid voor de leeftijd van 55 jaar of een eerstegraads vrouwelijk familielid voor de leeftijd van 65 jaar.

Risicoverhogende comorbiditeiten zijn onder andere:

- chronische nierinsufficiëntie stadium 2 (eGFR 60-89 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) en 3a (eGFR 45-59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>),
- aanwezigheid van belastende psychosociale en sociaal-economische risicofactoren,
- zwaar alcoholgebruik (>6 eenheden per dag),
- obstructief slaapapneusyndroom (OSAS),
- reumatoïde artritis.

De bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol wordt gebruikt om het non-HDL-cholesterol te berekenen. Deze waarde wordt gehanteerd in de cardiovasculaire risicotabel SCORE II(-OP) (terug te vinden via de website van de European Society of Cardiology (ESC); in België maken we gebruik van de tabellen voor laagrisicoregio's):

- De SCORE II-tabel is van toepassing op personen van 40 tot en met 69 jaar;
- De SCORE II-OP-tabel is van toepassing op personen van 70 tot en met 89 jaar.

Deze tabellen bepalen het tienjaarsrisico op hart- en vaatziekten (fataal en niet-fataal) op basis van 5 risicofactoren (leeftijd, bloeddruk, rookstatus, non-HDL-cholesterol, geslacht). Het geschatte risico wordt verdeeld in 3 categorieën: laag, matig verhoogd en hoog risico.

De risicotabellen gebruiken leeftijdsspecifieke risicogrenzen met lagere drempelwaarden voor jongere personen en hogere drempelwaarden voor oudere personen.

De tabellen zijn alleen toepasbaar bij personen die geen lipidenverlagende middelen nemen.

Het is niet nodig dat de patiënt nuchter is om lipiden te laten bepalen via een bloedname (4). Voor de meeste lipiden bestaat er slechts een klein verschil tussen bepalingen in nuchtere of niet-nuchtere toestand. In het kader van veralgemeende screening lijkt de prognostische waarde van niet-nuchtere bloednames dan ook evenwaardig aan die van nuchtere bloednames (5).

Een bloedname voor lipidenbepaling gebeurt bij voorkeur buiten een periode van acute infectie, aangezien dit de waarden van circulerende lipiden kan beïnvloeden (6).

Bepaal Lp(a) alleen bij personen bij wie men een cardiovasculaire screening uitvoert wegens vermoeden van een verhoogd cardiovasculair risico. Bepaal Lp(a) niet bij patiënten met een reeds gekend hoog cardiovasculair risico. Dat zal het beleid immers niet veranderen.

Herhaal de Lp(a)-bepaling niet, ongeacht het resultaat. De Lp(a)-waarde is voor 90% genetisch bepaald en blijft stabiel vanaf volwassen leeftijd.

Voor meer info over de invloed van de gemeten Lp(a)-waarde op het berekende risico met de SCORE II-tabel, zie volgende link: [Lp\(a\) - risicoscore](#).

Bij de inschatting van het cardiovasculair risico is de plaats van triglyceridenbepaling om de berekende LDL-cholesterol te bepalen onduidelijk. De huidige literatuur bevat onvoldoende argumenten om LDL-cholesterol als onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor te beschouwen. Daarnaast is een systematische behandeling met lipidenverlagende middelen, los van het berekende cardiovasculaire risico, momenteel niet kosteneffectief. Daarom wordt de bepaling van triglyceriden voorbehouden voor personen bij wie een lipidenverlagende behandeling wordt overwogen op basis van het berekende cardiovasculaire risico.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De SCORE-II-tabellen berekenen het cardiovasculair risico op basis van non-HDL-cholesterol (totaal cholesterol minus HDL-cholesterol). De tabellen SCORE II (40-69 jaar) en SCORE II-OP (70-89 jaar) hebben gemiddeld genomen een goede voorspellende waarde, ondanks een lichte overschatting door SCORE II van het risico in de jongere leeftijdsgroepen en een lichte onderschatting in de oudere leeftijdsgroepen.

De systematische review van Forbes et al. (130) en de meta-analyse van Amiri et al. (89) tonen een oorzakelijk verband tussen Lp(a) en cardiovasculaire ziekte/mortaliteit, met vaststelling van een dosis-responsecurve. Het recente consensusrapport van ESC (161) adviseert een Lp(a)-bepaling 1 keer in het leven omdat het cardiovasculair risico wordt bepaald door een combinatie van de SCORE-score en de waarde van Lp(a).

### Kwaliteit van bewijs

- Op basis van indirect bewijs (voorspellende waarde van SCORE II(-OP)) stellen we dat er een verband is tussen totaal cholesterol, HDL-cholesterol en cardiovasculair risico.
- Op basis van indirect bewijs stellen we dat een Lp(a)-bepaling een meerwaarde is bij de inschatting van het cardiovasculair risico, naast het gebruik van de SCORE II (-OP).

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten tonen interesse en staan open voor de bepaling van hun lipidenwaarden in het kader van een inschatting van het cardiovasculair risico. Er zijn geen aanwijzingen dat bepaalde subpopulaties andere voorkeuren hebben.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De bepaling van serumcholesterol brengt slechts een beperkte kost mee voor zowel patiënt als maatschappij. De bepaling van Lp(a) wordt momenteel niet terugbetaald door het RIZIV. Deze kosten (ongeveer 10 € voor de patiënt) zijn slechts éénmalig en alleen bij personen bij wie men een verhoogd cardiovasculair risico vermoedt.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België zijn er geen verschillen in toegang tot bloedafname voor de bepaling van totaal cholesterol, HDL-cholesterol en Lp(a) tussen verschillende patiëntengroepen. De éénmalige kost voor Lp(a)-bepaling lijkt geen directe aanleiding te geven tot gezondheidsverschillen.

Aangezien de patiënt niet nuchter hoeft te zijn voor een cholesterol- en Lp(a)-bepaling en er hiervoor dus geen extra consultatie nodig is, worden ook op dat vlak geen ongelijkheden verwacht tussen patiëntengroepen.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinematige zorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Deze aanbeveling vormt geen praktische belemmering voor de zorgprofessionals.

Voor de patiënt is een bloedonderzoek weinig belastend, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een bloedname is eenvoudig uit te voeren in een eerstelijnspraktijk, voor zowel patiënt als zorgverlener.

## Rationale

### Risicoberekening

In lijn met de richtlijnen van ESC (7) en NHG (8) hanteren wij de SCORE II(-OP)-tabellen voor cardiovasculaire screening. Deze tabellen schatten het cardiovasculair risico in op basis van het totaal cholesterol en HDL-cholesterol in het serum.

### Risicogroepen

Voor de selectie van risicogroepen waarvoor een cardiovasculaire risicobepaling wordt aanbevolen, baseren we ons op de internationale richtlijnen. De focus ligt op risicogroepen met een verondersteld licht tot matig verhoogd cardiovasculair risico. Bij personen met een reeds sterk verhoogd risico biedt het gebruik van de SCORE II(-OP)-tabel immers geen aanvullende informatie.

Risicogroepen:

- Domus Medica (9) en NHG (8) selecteerden volgende risicogroepen: roken, obesitas, hypertensie, en andere risicoverhogende comorbiditeiten.
- ESC (10) ondersteunt de selectie van deze risicogroepen.
- Bijkomend raden Domus Medica (9), NHG (8) en SIGN (6) aan om ook bij een familiale voorgeschiedenis van vroegtijdig cardiovasculair incident, een cardiovasculaire risicobepaling te doen.

Er gebeurde een bijkomende systematische literatuurzoektocht (vanaf 2015) naar het verband tussen Lp(a) en cardiovasculair risico/ cardiovasculaire aandoening. Naast 3 recente meta-analyses die een associatie aantonen tussen Lp(a) als risicofactor en CVA en premature coronaire ziekte (11),(12),(13), vonden we ook 2 studies die het oorzakelijk verband onderzochten tussen Lp(a) en cardiovasculaire uitkomsten:

- De systematische review van Forbes et al. (14) uitgevoerd in een algemene volwassen populatie in het kader van primaire preventie zag in 31 van de 39 studies een associatie tussen hogere Lp(a) waarden en slechtere cardiovasculaire uitkomsten. In 6 van de 7 studies uitgevoerd in een populatie met verhoogd cardiovasculair risico (diabetes, hypertensie, nierdialyse) stelde men eveneens een positieve associatie vast tussen Lp(a) en cardiovasculaire aandoening.
- De meta-analyse van Amiri et al. uit 2023 (15) onderzocht het verband tussen Lp(a) en het risico op cardiovasculaire mortaliteit. Zowel in de algemene volwassen populatie als bij verhoogd cardiovasculair risico (diabetes) observeerde men associaties tussen verhoogd Lp(a) en verhoogde cardiovasculaire mortaliteit (respectievelijk HR 1,33 [95%-BI 1,11-1,58] en HR 2,53 [95%-BI 1,13-5,64]). Bovendien stelden de onderzoekers in de algemene bevolking een lineaire dosis-responscurve vast: een stijging van 50 mg/dL in Lp(a) gaat gepaard met een 31% hoger risico op cardiovasculaire mortaliteit.

In 2022 publiceerde de ESC (16) een consensusrapport waarin wordt aangeraden om de individuele aanpak van cardiovasculaire risicofactoren af te stemmen op de combinatie van het risico op basis van de SCORE-tabel enerzijds en de Lp(a)-waarde anderzijds. Volgens de ESC bedraagt het risico op een cardiovasculair incident bij een persoon met een hoge Lp(a)-waarde én een gunstige SCORE-score slechts een derde van het risico bij een hoge Lp(a)-waarde in combinatie met een ongunstige SCORE-score. Bovendien kan een lage Lp(a)-waarde het cardiovasculair risico dat hoort bij een bepaalde SCORE-score verlagen.

De richtlijnontwikkelingsgroep koos ervoor om de Lp(a)-bepaling uitsluitend uit te voeren bij personen met een vermoeden van een verhoogd cardiovasculair risico. In deze groep kan de bepaling immers bijdragen aan een strengere aanpak van risicofactoren. Aangezien er momenteel nog geen medicatie beschikbaar is die de Lp(a)-waarde verlaagt, zijn er dus geen behandelmogelijkheden voor de groep van personen zonder cardiovasculaire risicofactoren. Ook bij personen met een reeds gekend hoog cardiovasculair risicoprofiel is een Lp(a)-bepaling niet zinvol omdat er voor hen evenmin aanvullende behandelmogelijkheden zijn.

Er is op dit moment (8/2025) geen terugbetaling van Lp(a)-bepaling (kostprijs ongeveer 10 euro). Deze bepaling gebeurt evenwel slechts een keer in het leven.

**Besluit:** het verband tussen de SCORE II(-OP)-tabellen en het cardiovasculair risico is aangetoond, net als het verband tussen de specifieke risicogroepen en het cardiovasculair risico. Daarnaast blijkt uit de literatuur dat Lp(a) onafhankelijk geassocieerd is met cardiovasculair risico. Op basis van dit bewijs stellen we indirect dat het nuttig is om totaal cholesterol, HDL-cholesterol, en Lp(a) te bepalen in deze risicogroepen. Daarom formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk ('Good Practice Statement' of GPS).

## Consensus

Indien er geen vermoeden is van een verhoogd cardiovasculair risico, bespreek dan met de patiënt het nut van een bepaling van het cardiovasculair risico op basis van de SCORE II(-OP)-tabel en bepaal, indien aangewezen, totaal cholesterol en HDL-cholesterol bij **(aanbeveling op basis van consensus)**:

- vrouwen vanaf 50 jaar,
- postmenopauzale vrouwen,
- mannen vanaf 40 jaar.

**Praktisch advies**

Men kan overwegen om het cardiovasculair risico in deze groepen te bepalen op basis van (familiale) voorgeschiedenis of de aanwezigheid van andere persoonlijke risicofactoren zoals ongezonde eetgewoonten, sedentaire levensstijl, ... . Bespreek samen met de patiënt of het zinvol is om het cardiovasculair risico te berekenen met behulp van de SCORE II (-OP)-tabel.

Het bespreken van het nut van de cardiovasculaire risicobepaling is een geschikt moment om leefstijladviezen te geven, ongeacht of er al dan niet labobepalingen worden uitgevoerd.

Gebruik de waarden van totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het non-HDL-cholesterol te berekenen. Deze waarde vormt 1 van de 5 risicofactoren in de SCORE II(-OP)-tabel, samen met leeftijd, bloeddruk, rookstatus en geslacht. De SCORE II (-OP)-tabel bepaalt het 10-jaarsrisico op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen.

**Van bewijs naar aanbeveling****Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Er is algemene consensus in internationale richtlijnen dat brede screening vanaf een bepaalde leeftijd zinvol kan zijn. Er is echter weinig bewijs voor de kosteneffectiviteit van een algemene screening van de bevolking om cardiovasculaire gebeurtenissen of mortaliteit te verminderen. Een gerichte screening op basis van de inschatting van de zorgverlener, in overleg met de patiënt, is daarom aangewezen in deze leeftijdsgroepen.

**Kwaliteit van bewijs**

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

De beslissing om al dan niet over te gaan tot cardiovasculaire risicoscreening gebeurt in overleg tussen de zorgverlener en de patiënt. Dit overleg biedt de mogelijkheid om in te spelen op specifieke noden en bezorgdheden van de patiënt, en geeft de zorgverlener ruimte om toelichting te geven bij de klinische relevantie en zinvolheid van een screening in de individuele context.

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van de bepaling van serumcholesterol is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij. Aangezien de aanbeveling is om mogelijke screening niet standaard uit te voeren voor alle patiënten in deze leeftijdsgroepen, maar dit individueel te bespreken met de patiënt, verwachten we dat deze aanbeveling een kostenbesparing zal opleveren, in vergelijking met de huidige praktijk van frequente screenings.

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België hebben alle patiëntengroepen gelijke toegang tot een bloedname voor de bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol.

Omdat de patiënt niet nuchter hoeft te zijn voor een cholesterolbepaling en dus niet extra op consultatie moet komen voor de bloedname, zijn er ook op dat vlak geen verschillen te verwachten tussen patiëntengroepen.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Deze aanbeveling vormt geen grote problemen qua aanvaardbaarheid voor de zorgverleners. Zij behouden de vrijheid om, in overleg met de patiënt, te beslissen of een bloedafname aangewezen is.

Voor de patiënt is een bloedonderzoek weinig belastend, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een bloedname is in een eerstelijnspraktijk eenvoudig uit te voeren, zowel voor de patiënt als voor de zorgverlener. Aangezien bij slechts een deel van de patiënten van deze groep effectief een bloedname zal gebeuren voor cardiovasculaire screening, blijft de belasting voor de praktijk haalbaar.

### Rationale

Er is algemene consensus in internationale richtlijnen dat cardiovasculaire risicoscreening vooral gericht moet zijn op personen met een vermoeden van een verhoogd cardiovasculair risico op basis van aanwezige risicofactoren. Tegelijk erkennen deze richtlijnen dat bevolkingscreening vanaf bepaalde leeftijden zinvol kan zijn, gezien het aantoonbaar stijgende risico op cardiovasculaire aandoeningen vanaf die leeftijd.

SIGN (6) en ESC (10) bevelen een cardiovasculaire risicoscreening aan voor alle personen vanaf 40 jaar. Domus Medica (9) maakt een onderscheid op basis van geslacht en beveelt screening aan vanaf 40 jaar voor mannen en vanaf 50 jaar voor vrouwen. Zowel opportunistische als systematische screening zijn daarbij mogelijke strategieën. NHG (8) beveelt ten slotte aan om screening te overwegen bij mannen vanaf 40 jaar, vrouwen vanaf 50 jaar alsook bij postmenopauzale vrouwen.

De richtlijnontwikkelingsgroep erkent dat er zeker een plaats moet zijn voor screening van personen binnen deze leeftijdscategorieën op hun cardiovasculair risico, zowel op initiatief van de patiënt als van de arts. De beschikbare richtlijnen bieden momenteel onvoldoende onderbouwing om systematische screening bij alle mannen vanaf 50 jaar en alle vrouwen vanaf 40 jaar te ondersteunen.

Deze aanbeveling op basis van consensus werd bevestigd en goedgekeurd in een Delphi-consensusprocedure.

### Practice Statement

Vraag geen laboratoriumtests aan om het cardiovasculair risico te bepalen bij patiënten met een aangetoond hoog cardiovasculair risico, met name in geval van **(aanbeveling op basis van goede praktijk)**:

- een persoonlijke voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening,
- familiale hypercholesterolemie,
- chronische nierinsufficiëntie vanaf stadium G3b,
- bij herhaling gemeten systolische bloeddruk  $\geq 180$  mmHg,

Vraag ook geen laboratoriumtests aan om het cardiovasculair risico te bepalen bij patiënten bij wie men de SCORE II (-OP)-tabel niet kan toepassen, met name bij personen met **(aanbeveling op basis van goede praktijk)**:

- diabetes mellitus type 1 of 2,
- een leeftijd  $\geq 90$  jaar.

### Praktisch advies

Bij personen met een zeer hoog cardiovasculair risico levert cholesterolbepaling geen meerwaarde op voor herberekening van het risico via SCOREII(-OP). Deze personen bevinden zich immers al in de hoogste risicocategorie, waardoor een herberekening via SCOREII(-OP) het geschatte risico niet verder zal verhogen. Een cholesterolbepaling kan bij deze groep wel zinvol zijn voor andere doeleinden, zoals in het kader van een lipidenverlagende behandeling.

De SCORE II(-OP)-tabellen zijn niet geschikt voor cardiovasculaire risicobepaling bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2. Zie sectie 6 'Diabetes mellitus type 2' voor adviezen over cardiovasculaire risicobepaling bij deze personen. Bovendien zijn de SCORE II-OP-tabellen slechts gevalideerd tot de leeftijd van 90 jaar.

Een herhaaldelijk gemeten systolische bloeddruk  $\geq 180$  mmHg betekent dat meerdere metingen zijn verricht op verschillende tijdstippen, volgens een gestandaardiseerde meetmethode en onder optimale omstandigheden. Daarbij mag er geen vermoeden zijn van wittejashypertensie.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

In het kader van het gebruik van de SCORE II(-OP)-tabel is het niet zinvol om het serumcholesterol te bepalen bij personen met een sterk verhoogd cardiovasculair risico, aangezien dit het geschatte cardiovasculair risico niet verder zal verhogen en zou leiden tot onnodige medische handelingen. Bovendien bestaat het risico dat de persoon ten onrechte in een lagere risicocategorie wordt ingeschaald dan het werkelijke risico omdat die risicofactoren niet zijn opgenomen in de SCORE2(-OP)) en bijgevolg onderbehandeld wordt.

### Kwaliteit van bewijs

De aanbeveling is gebaseerd op indirect bewijs over het aangetoonde verband tussen de SCORE II(-OP)-tabel en het cardiovasculair risico. De identificatie van de risicogroepen gebeurde op basis van indirect bewijs en consensus.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Hoewel een bloedname niet vereist is voor de risicobepaling bij deze risicogroepen, wordt het lipidenprofiel toch opgevolgd in het kader van medicamenteuze behandeling vanwege het sterk verhoogde cardiovasculaire risico. Er worden geen verschillen in patiëntenvoorkeuren verwacht.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien er geen bloedname vereist is, zijn er geen kosten of inzet van andere middelen verbonden aan deze aanbeveling.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Er zijn geen aanwijzingen dat deze aanbeveling zou leiden tot een toename van gezondheidsongelijkheid (geen extra kosten, noch bijkomende handelingen).

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het niet uitvoeren van een bloedname voor de bepaling van het cardiovasculair risico wordt naar verwachting goed aanvaard door zowel patiënt als zorgverlener. Hoewel sommige patiënten een bloedname of -analyse zullen verwachten, vindt opvolging van het lipidenprofiel alsnog plaats in het kader van medicamenteuze behandeling, gezien het sterk verhoogde cardiovasculaire risico.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien er geen bijkomende handelingen vereist zijn, worden er geen problemen verwacht op het vlak van haalbaarheid.

## Rationale

Voor de identificatie van patiënten die reeds een hoog cardiovasculair risico hebben en bij wie de toepassing van de SCORE II(-OP)-tabel niet zinvol is, werd uitgegaan van de beschikbare internationale richtlijnen. Er gebeurde geen bijkomende literatuurzoektocht:

- NHG (8), SIGN (6), NICE (19) en Domus Medica (9) beschouwen personen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, familiale hypercholesterolemie, of chronische nierinsufficiëntie als hoogrisicopatiënten.
- Domus Medica (9) beschouwt personen met chronische nierinsufficiëntie vanaf stadium G3b als hoog risico. Dit is gebaseerd op een meta-analyse die chronische nierinsufficiëntie identificeert als een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor, met een significante risicostijging vanaf eGFR <45 ml/min./1.73 m<sup>2</sup> of een albumine-creatinineratio (ACR) >30 mg/g (124). Bij personen met chronische nierinsufficiëntie stadium 2 en 3a, blijft deze cardiovasculaire risicostijging beperkt.
- NHG (8) beschouwt herhaaldelijk gemeten systolische bloeddrukwaarden  $\geq 180$  mmHg als een risicofactor die aanleiding geeft tot een hoog cardiovasculair risico. NHG baseert zich hiervoor op een meta-analyse van de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration die aantoont dat behandeling van bloeddrukwaarden  $\geq 170$  mmHg leidt tot een significante daling van het mortaliteitsrisico [90]. Daarentegen blijkt de risicoreductie bij behandeling van bloeddrukwaarden tussen 160 en 169 mmHg niet significant. De richtlijnontwikkelingsgroep bereikte op basis van deze gegevens een informele consensus om herhaaldelijk gemeten systolische bloeddrukwaarden  $\geq 180$  mmHg als een hoogrisicofactor te beschouwen.
- De SCORE II (-OP)-tabel is niet geschikt voor personen met diabetes (type 1 of 2). Voor deze groep werd een aparte aanbeveling geformuleerd (zie sectie 6 Diabetes).
- De richtlijnontwikkelingsgroep kwam ook overeen om de SCORE II-OP-tabel niet meer te gebruiken boven de leeftijd van 90 jaar aangezien die slechts gevalideerd is tot die leeftijd. NICE classificeert personen van 85 jaar en ouder als behorend tot een hoog cardiovasculair risicoprofiel.

Het verband tussen de geselecteerde risicogroepen en het hoge cardiovasculair risico is aangetoond of wordt verondersteld op basis van indirect bewijs. Bij deze personen is een bepaling van het totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculair risico in te schatten dan ook niet zinvol.

We formuleren daarom een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## 2.2 Welke labotests zijn nodig om het globale cardiovasculaire risico te monitoren in de eerste lijn, bij wie en aan welke frequentie?

### Consensus

Om het cardiovasculair risico op te volgen via de SCORE II (-OP)-tabel: bepaal totaal cholesterol en HDL-cholesterol (**aanbeveling op basis van consensus**):

- elke 5 jaar, indien bij een vorige bepaling een laag risico werd vastgesteld;
- frequenter (<5 jaar), indien bij een vorige bepaling een matig verhoogd risico werd vastgesteld;
- jaarlijks, bij personen met een SCORE-risicoscore die dicht bij de behandelgrens ligt;
- herhaal indien nieuwe cardiovasculaire risicofactoren of relevante gebeurtenissen optreden.

### Praktisch advies

Om de verdere opvolging te bepalen, bouwt deze aanbeveling verder op de resultaten van een eerdere bepaling van het cardiovasculair risico via de SCORE II(-OP)-tabel. Voor de indicaties om een eerste bepaling van het cardiovasculair risico te doen via de SCORE II(-OP), zie sectie 2.1.

Om patiënten te motiveren zich te houden aan de aanbevolen herhalingsfrequentie van lipidenbepalingen, is het belangrijk dat de zorgverlener het verband toelicht tussen cholesterolbepaling en het gebruik van de SCORE II(-OP)-tabel. Heldere communicatie over hoe deze tabel wordt gebruikt om het cardiovasculair risico te bepalen en waarom cholesterolwaarden daarbij een sleutelrol spelen, helpt patiënten het belang van een zinvolle opvolging beter te begrijpen.

Bij patiënten met een laag cardiovasculair risico volstaat een herevaluatie van het risico via SCORE II(-OP) om de 5 jaar.

Het optreden van een cardiovasculaire gebeurtenis of het ontstaan van een nieuwe risicofactor (zoals roken, verhoogde bloeddruk, ...), kan het cardiovasculair risico volgens SCORE II(-OP) aanzienlijk verhogen. In dat geval is een herevaluatie aangewezen, tenzij reeds sprake is van een gekend hoog risico. Een nieuwe bloedname met bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol is aanbevolen als dit recent nog niet gebeurde.

Bij patiënten met een matig verhoogd risico (eerder bepaald via de SCORE II(-OP) tabel) kan een frequentere opvolging aangewezen zijn. De arts bepaalt een gepaste herhalingsfrequentie op basis van risicofactoren, zowel die opgenomen in de SCORE II(-OP)-tabel als andere, zoals levensstijl, nieuwe medische informatie, ... . Een vaste herhalingsfrequentie kan voor deze groep niet worden aanbevolen. Bij verhoogde Lp(a) kan een strakkere opvolging zinvol zijn.

Wanneer het geschatte risico dicht bij een behandelgrens ligt, waarbij kleine wijzigingen in risicofactoren de behandelbeslissing kunnen beïnvloeden, is jaarlijkse opvolging zinvol om langdurige over- of onderbehandeling te vermijden.

## Van bewijs naar aanbeveling

---

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Bij het bepalen van de herhalingsfrequentie voor cardiovasculaire risicoscreening, is het belangrijk om een evenwicht te vinden tussen het tijdig opsporen van personen met een verhoogd risico en het vermijden van overbodige screening bij de grote groep personen met een laag risico.

Voor personen met een gekend laag cardiovasculair risico wordt, op basis van consensus, een herbeoordeling om de 5 jaar als een geschikte termijn beschouwd. Deze herhalingsfrequentie ligt in lijn met de richtlijnen van NHG, SIGN en ESC.

Voor personen met een matig verhoogd cardiovasculair risico is een frequentere evaluatie waarschijnlijk aangewezen om het beleid tijdig te kunnen bijsturen. De richtlijnontwikkelingsgroep kwam tot consensus dat de aangewezen opvolgfrequentie best individueel wordt bepaald door de behandelende arts.

Wanneer het risico zich dicht bij de behandelgrens bevindt, kunnen kleinere veranderingen in risicofactoren tot een toename van het cardiovasculair risico leiden. In die gevallen draagt een frequentere screening ertoe bij dat gepaste behandelingen sneller worden opgestart. De richtlijnontwikkelingsgroep adviseert daarom een jaarlijkse screening.

Een nieuwe risicofactor kan het cardiovasculair risico aanzienlijk verhogen, waardoor een tussentijdse herbepaling nodig is om het beleid te kunnen herzien.

Deze aanbeveling heeft als doel het aantal lipidenbepalingen terug te brengen tot een zinvolle herhalingsfrequentie.

---

### Kwaliteit van bewijs

De aanbeveling met betrekking tot de keuze van labotests is gebaseerd op indirect bewijs.

De opvolgfrequentie voor de verschillende patiëntengroepen is gebaseerd op consensus, bereikt via een Delphi-consensusprocedure.

---

### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

Cholesterolmetingen zijn populair in de algemene bevolking. Patiënten verwachten soms dat cholesterolbepalingen frequent en op eenvoudige vraag kunnen gebeuren, en beschouwen deze metingen vaak ten onrechte als altijd zinvol of noodzakelijk. In de eerstelijnszorg dragen zorgverleners de verantwoordelijkheid om deze bepalingen te beperken tot een medisch verantwoorde frequentie. Door duidelijke aanbevelingen voor herhalingsintervallen vast te leggen, krijgen zorgverleners een helder kader om patiënten te informeren over de noodzaak ende beperkingen van lipidenbepalingen.

---

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een bepaling van serumcholesterol is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij.

Door de herhalingsfrequentie vast te leggen op 5 jaar, of vroeger in specifieke gevallen, verwachten we een daling van de totale zorgkosten, aangezien lipidenbepalingen momenteel vaak onnodig frequent worden uitgevoerd.

---

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België hebben alle patiëntengroepen gelijke toegang tot bloedafnames voor de bepaling van totaal- en HDL-cholesterol. Door de relatief lage kostprijs van deze bepalingen zijn er ook geen financiële drempels te verwachten.

Aangezien de patiënt niet nuchter hoeft te zijn voor een cholesterolbepaling en dus niet extra op consultatie moet komen voor de bloedname, zijn er ook op dat vlak geen verschillen te verwachten tussen de patiëntengroepen.

## Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De aanbevolen herhalingsfrequenties voor lipidenbepalingen zullen naar verwachting de belasting voor zorgverleners verminderen, aangezien deze bepalingen momenteel vaak frequenter plaatsvinden.

Hoewel de aanbeveling verschillende herhalingsfrequenties hanteert voor diverse patiëntengroepen, wat de praktische toepassing complexer kan maken, biedt de PSS-voorschrijfmodule ondersteuning. Deze module adviseert de zorgverlener over de juiste frequentie voor zijn patiënt.

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De aanbevolen herhalingsfrequenties zullen naar verwachting weinig belasting veroorzaken voor de zorgverlener.

## Rationale

De opvolgfrequentie voor de verschillende patiëntengroepen werd vastgelegd via een Delphi-consensusprocedure.

Om de herhalingsfrequentie voor cardiovasculaire risicoscreening te bepalen, is het belangrijk een evenwicht te vinden tussen het tijdig opsporen van een verhoogd risico en het vermijden van onnodige screening bij een beperkt risico op risicostijging.

De richtlijnen van Domus Medica (9), SIGN (6), en NHG (8) adviseren om elke 5 jaar het cardiovasculair risico te bepalen, zonder expliciete onderbouwing. Deze aanbeveling lijkt gebaseerd op consensus. Ook de ESC (10) ondersteunt deze aanbevolen herhalingsfrequentie.

De richtlijnontwikkelingsgroep bereikte consensus over de herhalingsfrequenties voor de beschreven situaties in de aanbeveling. Zie Praktisch advies voor meer details.

## 2.3 Welke labotests zijn nodig bij de medicamenteuze behandeling om het cardiovasculair risico te verminderen, en aan welke frequentie?

### Practice Statement

In geval van een lipidenverlagende behandeling (statine, ezetimibe of statine + ezetimibe): bepaal totaal cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden, om de berekende LDL-cholesterol vast te stellen (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- 3 maanden na de start of aanpassing van de behandeling om te controleren of de streefwaarde bereikt is;
- vervolgens jaarlijks, indien de streefwaarde bereikt is.

### Praktisch advies

Indien vóór de start van een lipidenverlagende behandeling (statine, ezetimibe of statine + ezetimibe) geen lipidenbepaling gebeurde, is het aangewezen om dit alsnog te doen om de evolutie van de lipidenwaarden onder behandeling accuraat te kunnen opvolgen.

Bij hoge triglyceridenwaarden (>400 mg/dL) kan non-HDL-cholesterol als alternatief worden gebruikt.

### Van bewijs naar aanbeveling

## Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De richtlijnontwikkelingsgroep kwam via een formele consensusprocedure overeen dat een controle 3 maanden na de start van een lipidenverlagende behandeling, gevolgd door een jaarlijkse opvolging, aanbevolen is.

De opvolging van de cholesterolwaarden na opstart van de behandeling biedt een duidelijke meerwaarde omdat het toelaat te bepalen of een streefwaarde werd bereikt. Er bestaat indirect bewijs (21) voor het meten van totaal cholesterol, HDL, en LDL-cholesterol, gezien hun verband met het risico op hart- en vaatziekten. Bovendien kan het niet hanteren van streefwaarden leiden tot verminderde therapietrouw, lagere effectiviteit en mogelijk overbehandeling.

Jaarlijkse controle maakt het mogelijk om de behandeling tijdig bij te sturen. Op die manier vermijdt men over- of onderbehandeling op langere termijn.

**Kwaliteit van bewijs** De meta-analyse van Boekholdt et al (21) geciteerd in de richtlijn van NHG, dient als indirect bewijs voor de aanbevolen laboanalyses. De herhalingsfrequentie in de opvolging van de serumlipidenwaarden werd vastgelegd via een formele Delphi-consensusprocedure.

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

Patiënten die een lipidenverlagende behandeling volgen, verwachten doorgaans een controle bloedname om na te gaan of de behandeling voldoende effect heeft op de serumlipidenwaarden.

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Serumcholesterol- en triglyceridenbepalingen brengen slechts beperkte kosten mee voor zowel patiënt als maatschappij.

Door een duidelijke aanbeveling te formuleren over de frequentie van opvolging van de lipidenwaarden onder behandeling, kan vermoedelijk een kostenbesparing worden gerealiseerd ten opzichte van de huidige praktijk, waarin vaak (te) frequente controles plaatsvinden.

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België bestaat er voor de diverse patiëntengroepen geen verschil in toegang tot bloednames. Aangezien de kostprijs van lipidenbepalingen relatief laag is, worden ook geen significante verschillen verwacht.

Controle bloednames 3 maanden na opstart van de behandeling en vervolgens jaarlijks, vergen enig engagement van de patiënt. Toch zullen de meeste patiënten deze opvolging wensen om te kunnen nagaan of de behandeling voldoende en blijvend effect heeft op de serumlipidenwaarden. We verwachten geen belangrijke verschillen tussen patiëntengroepen onderling.

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames zijn routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk en vormen geen belasting voor zorgverleners. Het doel van een effectieve controle van lipidenwaarden is om cardiovasculaire aandoeningen, die anders zouden leiden tot frequentere en complexere opvolging, te voorkomen. Voor de patiënt is een bloedonderzoek weinig belastend, met minimale risico's.

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames zijn routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De voorgestelde jaarlijkse controle bij stabiele lipidenwaarden, zal het aantal bloednames voor lipidenbepaling waarschijnlijk doen dalen.

**Rationale**

Deze aanbeveling stoelt op internationale richtlijnen. Er gebeurde geen bijkomende literatuurzoektocht.

Het NHG beveelt aan om non-HDL-cholesterol of LDL-cholesterol te bepalen om het effect van lipidenverlagende behandeling op te volgen. Deze aanbeveling is gebaseerd op een meta-analyse van Boekholdt (21) die indirect bewijs aanreikt voor het gebruik van totaal cholesterol, HDL-

cholesterol en LDL-cholesterol als risicomarker, gezien hun verband met het risico op hart- en vaatziekten.

Hoewel sommige experts pleiten voor een 'shoot and forget'-benadering waarbij men vertrouwt op de ingestelde behandeling en er na de start van een lipidenverlagende behandeling geen serumlipidencontrole meer plaatsvindt, benadrukt het NHG (8) dat er een continu en stabiel gradueel verband bestaat tussen LDL-cholesterol en het risico op hart- en vaatziekten (21). Daarom is het opvolgen van de cholesterolwaarden essentieel om te beoordelen of de streefwaarden zijn bereikt en het beoogde cardiovasculaire risico daadwerkelijk is verlaagd. Het NHG wijst bovendien op het belang van streefwaarden als houvast voor zowel patiënt als arts. Literatuur suggereert immers dat het ontbreken van duidelijke streefwaarden kan leiden tot verminderde therapietrouw, lagere effectiviteit en mogelijk overbehandeling. Ten slotte stelt het NHG dat behandelen op basis van streefwaarden minstens even effectief is als het standaard voorschrijven van een hoge dosis aan alle patiënten.

Een controle van de lipidenwaarden 3 maanden na de start van de behandeling om het effect van de behandeling te beoordelen, is gebaseerd op formele consensus en ligt in lijn met de richtlijnen van NICE en ESC.

De richtlijnontwikkelingsgroep kwam tevens overeen dat, zodra de streefwaarde is bereikt, een jaarlijkse controle aangewezen is om over- of onderbehandeling te vermijden.

**Besluit:** de bepaling van totaal cholesterol, HDL- cholesterol, en triglyceriden (voor de berekening van LDL-cholesterol) bij de opvolging van lipidenverlagende behandeling, is gebaseerd op indirect bewijs. We formuleren daarom een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS). De herhalingsfrequenties werden goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure.

---

#### Practice Statement

In geval van een lipidenverlagende behandeling (statine, ezetimibe of statine + ezetimibe): bepaal creatininekinase (CK) uitsluitend in geval van symptomen die wijzen op spierafbraak (myopathie of rhabdomyolyse) (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

#### Praktisch advies

De bepaling van CK vóór de start van de behandeling is aangewezen bij personen met een voorgeschiedenis van persisterende gegeneraliseerde onverklaarde spiersymptomen (pijn, gevoeligheid, zwakte), ongeacht of deze symptomen gerelateerd waren aan de lipidenverlagende behandeling (19).

Myopathie kan een symptoom zijn van rhabdomyolyse, een ernstige vorm van spierafbraak die gekenmerkt wordt door spier necrose en myoglobulinurie, en potentieel kan leiden tot acuut nierfalen met fatale afloop.

Wees alert bij patiënten met een verhoogd risico op myopathie (bijv. oudere personen, medicatiegerelateerd, ...). Bij deze groep is het aangewezen om laagdrempelig een CK-bepaling uit te voeren.

Denk bij personen die een lipidenverlagende behandeling volgen ook aan mogelijke andere oorzaken van myalgie/myopathie.

Bij vaststelling van verhoogde CK-waarden die geen aanleiding geven tot het stopzetten van de behandeling, is verdere opvolging van CK-waarden noodzakelijk. De frequentie en het interval van deze opvolging hangen af van de ernst van de symptomen, de hoogte van de afwijkende waarde en de aanwezigheid van comorbiditeiten.

#### Van bewijs naar aanbeveling

---

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

NICE en SIGN bevelen aan om de CK-bepaling tijdens statinebehandeling uitsluitend uit te voeren bij patiënten met symptomen die wijzen op spierafbraak, zoals myopathie of rhabdomyolyse.

NICE (32) baseert zich op een meta-analyse waarin het absolute risicoverschil voor het ontwikkelen van rhabdomyolyse bij statinegebruikers 0,03% bedraagt.

SIGN (31) verwijst naar een andere meta-analyse waarin 4 extra gevallen van rhabdomyolyse werden waargenomen per 10.000 deelnemers bij hoge dosering statines ten opzichte van een standaarddosering, en slechts 1 extra geval bij vergelijking van een standaarddosering met placebo.

ESC (29) ten slotte rapporteert een incidentie van 1 tot 3 gevallen van rhabdomyolyse per 100.000 patiëntenjaren.

Gezien de lage incidentie van rhabdomyolyse is het klinisch zinvol om CK uitsluitend te bepalen bij patiënten met symptomen van spierafbraak.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

Symptomatische patiënten staan doorgaans open voor bloedonderzoek wanneer dit bijdraagt aan het stellen van een duidelijke diagnose.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten niet dat het afzien van systematisch screenen door middel van een CK-bepaling bij asymptomatische patiënten onder lipidenverlagende behandeling zal leiden tot hogere kosten als gevolg van gemiste CK-stijgingen. Dit is te verklaren door het doorgaans reversibele karakter van CK-stijgingen en het zeldzame voorkomen van rhabdomyolyse. Daarentegen wordt verwacht dat deze aanbeveling zal resulteren in een vermindering van het aantal bloednames voor CK-bepaling ten opzichte van de huidige praktijk.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België bestaan er geen significante verschillen in toegang tot bloednames voor de bepaling van CK tussen patiëntengroepen. Door de relatief lage kostprijs van deze bepalingen worden ook geen drempels verwacht. Er zijn geen aanwijzingen dat bepaalde patiëntengroepen moeilijkheden ondervinden om een bloedname te vragen bij het optreden van spierklachten. Het afzien van een bloedname bij asymptomatische patiënten lijkt dan ook geen aanleiding te geven tot verhoogde gezondheidsongelijkheid.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk en vormen geen noemenswaardige belasting voor zorgverleners. Voor patiënten is een bloedonderzoek weinig belastend, met minimale risico's. Wanneer zij goed worden geïnformeerd over de noodzaak van een bloedname bij spierklachten, verwachten we dat de aanbeveling makkelijk wordt aanvaard.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Ook bloednames bij spiersymptomen kunnen vlot en tijdig worden georganiseerd binnen de eerstelijnszorg. Er worden geen problemen verwacht op het vlak van haalbaarheid.

**Rationale**

Deze aanbeveling stoelt op internationale richtlijnen. Er gebeurde geen bijkomende literatuurzoektocht.

Een CK-bepaling vóór de start van een statinebehandeling is momenteel gangbare praktijk in de eerste lijn. De richtlijnen van NICE en SIGN bevelen deze bepaling echter niet langer aan. NICE (19) adviseert wel om CK te bepalen vóór de start van de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van persisterende gegeneraliseerde onverklaarde spiersymptomen (pijn, gevoeligheid, zwakte), ongeacht of deze symptomen verband houden met de lipidenverlagende behandeling. De richtlijnontwikkelingsgroep heeft dit advies overgenomen.

De aanbeveling om de bepaling van CK tijdens de statinebehandeling uitsluitend uit te voeren in geval van symptomen die wijzen op spierafbraak (myopathie of rhabdomyolyse) is onderbouwd door de richtlijnen van NICE en SIGN:

- NICE (19) verwijst naar een review van 13 RCT's waaruit een absoluut risicoverschil blijkt van 0,03% voor het ontwikkelen van rhabdomyolyse bij personen die een statinebehandeling kregen en een absoluut risicoverschil van 2,38% voor myalgie bij gebruik van statines in hoge dosis ten opzichte van placebo.
- SIGN (6) citeert een meta-analyse die per 10.000 deelnemers 4 extra gevallen van rhabdomyolyse rapporteert bij toediening van statines in

hoge dosis, vergeleken met standaarddosissen. In 21 RCT's die standaarddosissen statines vergeleken met placebo was er slechts 1 extra geval van rhabdomyolyse per 10.000 deelnemers.

Volgens ESC (4) wordt de frequentie van rhabdomyolyse geschat op 1 tot 3 gevallen per 100.000 patiëntjaren. De relatief hoge frequentie (10 à 15 %) van gerapporteerde myalgie bij statinebehandeling in observationale studies wordt slechts beperkt waargenomen in geblindeerde RCT's. De onderzoekers verklaren dit verschil door de negatieve verwachting van patiënten ten aanzien van gekende ongewenste effecten van een statine.

Het beschikbare bewijs bevestigt dat statinegebruik gepaard kan gaan met een risico op rhabdomyolyse. Aangezien dit risico zeer laag is, achten de richtlijnontwikkelaars een algemene screening van asymptomatische patiënten onder statinebehandeling niet zinvol. Wel blijft het belangrijk dat zorgverleners alert zijn voor symptomen die wijzen op spierafbraak. In dergelijke gevallen is een CK-bepaling zeker aangewezen.

Op basis van indirect bewijs, aangeleverd door NICE, SIGN en ESC, formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS). Het deel van de aanbeveling dat voorstelt om de bepaling uitsluitend uit te voeren in geval van symptomen die wijzen op spierafbraak, werd goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure.

---

#### Practice Statement

In geval van een lipidenverlagende behandeling (statine of statine + ezetimibe): bepaal transaminase ALT (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- vóór de start van de behandeling,
- vervolgens 2 à 3 maanden na de start of aanpassing van de behandeling.

#### Praktisch advies

Bij gebruik van ezetimibe in monotherapie, is het niet nodig om transaminase ALT te bepalen vóór de start van de behandeling en evenmin 2 à 3 maanden na de start van de behandeling of bij dosisverhoging.

Volgens de ESC-richtlijn (4) tonen gerandomiseerde studies geen verhoogd risico op transaminasestijging wanneer ezetimibe wordt toegevoegd aan een statine, vergeleken met een behandeling met uitsluitend een statine.

Met de bepaling van ALT vóór de start van de behandeling willen we patiënten identificeren die reeds een sterk verminderde leverfunctie hebben en bij wie de opstart van een statine eventueel tegenaangewezen is. Door ALT vooraf te meten, kan men bovendien eventuele stijgingen tijdens de behandeling beter beoordelen. Een milde verhoging van de ALT-waarden wegens leversteatose vormt geen reden om een statine niet te starten aangezien er geen aanwijzingen zijn dat statines bestaande leveraandoeningen verergeren (4).

Een controle van ALT 2 à 3 maanden na de start van een behandeling of bij dosisverhoging dient om extreme stijgingen in ALT-waarden te kunnen monitoren. Een verhoogde ALT kan transiënt en spontaan normaliseren en hoeft niet meteen te leiden tot onderbreken van de behandeling. In deze gevallen is het wel nuttig om de ALT-waarden verder op te volgen. Bij extreme stijgingen van ALT is het raadzaam de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten. De ALT-waarden kunnen worden opgevolgd tot ze opnieuw binnen de normale grenzen vallen.

#### Van bewijs naar aanbeveling

---

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het bepalen van ALT vóór de start van de behandeling, zoals voorgesteld door ESC (5), biedt een duidelijke meerwaarde. Hiermee kan men patiënten identificeren die een reeds sterk verminderde leverfunctie hebben en bij wie de opstart van een statine mogelijk tegenaangewezen is.

Ook een controle van ALT na start van de behandeling, zoals aanbevolen door NICE (22) is zinvol omdat ALT-waarden in de eerste maanden kunnen stijgen, wat kan nopen tot een dosisaanpassing of onderbreking van de behandeling. Aangezien deze stijgingen zich mogelijk voordoen in het begin van de behandeling (81), is het aangewezen om deze controle uit te voeren na 2 à 3 maanden, maar zeker niet later.

De richtlijnontwikkelingsgroep acht een tweede controle later dan 3 maanden niet zinvol omdat het bewijs aangeeft dat verhoogde ALT-waarden zich vrijwel uitsluitend voordoen in de beginfase van de behandeling.

---

**Kwaliteit van bewijs** De bepaling van ALT bij personen onder lipidenbehandeling is gebaseerd op indirect bewijs. De bepaling van ALT vóór de start van de behandeling is gebaseerd op consensus. De controle na 3 maanden is gebaseerd op indirect bewijs.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

Een controle van het ALT heeft als doel ongewenste effecten van de behandeling te voorkomen. Wanneer de zorgverlener het nut van deze bijkomende bepaling duidelijk toelicht, zijn er geen verschillen te verwachten in voorkeuren tussen patiëntengroepen. Bovendien kan de controle na 3 maanden worden gecombineerd met de controle van de lipidenwaarden.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een bepaling van ALT is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij. Het aanbevelen van een opvolgfrequentie zal bovendien leiden tot een daling van het aantal bloednames voor de bepaling van ALT ten opzichte van de huidige praktijk.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België hebben alle patiëntengroepen gelijke toegang tot bloednames voor de bepaling van ALT. Door de relatief lage kostprijs van deze bepalingen zijn er geen verschillen te verwachten.

De controlebloedname 2 à 3 maanden na de start van de behandeling kan worden gecombineerd met de controle van de lipidenwaarden. We verwachten dat de meeste patiënten goed te motiveren zijn voor de opvolging van de behandeling.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. We verwachten geen problemen op vlak van aanvaardbaarheid voor de zorgverleners.

Voor de patiënt is een bloedonderzoek weinig belastend, met minimale risico's. De bepaling van het ALT kan bovendien worden gecombineerd met de bepaling van de lipidenwaarden. We verwachten geen problemen op vlak van aanvaardbaarheid op voorwaarde dat de zorgverlener het nut van deze bepalingen duidelijk uitlegt.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De bepaling van ALT voor de start van de behandeling kan in veel gevallen achteraf bij aangevraagd worden bij de initiële bloedname voor de bepaling van lipidenwaarden.

**Rationale**

Deze aanbeveling steelt op internationale richtlijnen. Er gebeurde geen bijkomende literatuurzoektocht.

Het bepalen van ALT vóór de start van een statinebehandeling dient om patiënten te identificeren met een reeds sterk verminderde leverfunctie, wat mogelijk een contra-indicatie is voor statinegebruik. Daarnaast helpt een initiële ALT-bepaling om eventuele latere stijgingen beter te kunnen beoordelen. Om die redenen en in lijn met de richtlijn van ESC (4) bevelen we het bepalen van ALT aan voor de start van een statinebehandeling.

De richtlijn van NICE (22) analyseerde 20 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) naar significante stijgingen van de ALT-waarde bij patiënten onder statinebehandeling ten opzichte van placebo. Op basis van een absoluut risicoverschil van 0,3% concludeert NICE dat een verhoging van ALT-waarden onder statinegebruik kan optreden. Dit is relatief zeldzaam en doet zich voornamelijk voor in de beginfase van de

behandeling. NICE adviseert daarom om een ALT-bepaling uit te voeren 3 maanden na start van de behandeling om ernstige stijgingen tijdig te kunnen detecteren. De richtlijnontwikkelingsgroep onderschrijft de aanbeveling van NICE.

Hoewel NICE daarnaast ook een tweede ALT-controle aanbeveelt 12 maanden na start van de statinebehandeling, besliste de richtlijnontwikkelingsgroep om deze controle achterwege te laten wanneer de ALT-waarde bij de eerste controle na 3 maanden normaal is. Deze keuze is gebaseerd op het feit dat verhoogde ALT-waarden vrijwel uitsluitend optreden in de beginfase van de behandeling.

**Besluit:** om deze redenen formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## 3. Hypertensie

### 3.1 Welke labotests zijn aangewezen bij een nieuwe diagnose van hypertensie?

#### Practice Statement

In geval van een nieuwe diagnose van hypertensie: bepaal totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculair risico te bepalen met de SCORE II(-OP)-tabel (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

#### Praktisch advies

Hypertensie is een klinische diagnose waarvoor geen labotests vereist zijn.

Omdat hypertensie een cardiovasculaire risicofactor is, is het wel aangewezen om de nodige labobepalingen uit te voeren in het kader van een cardiovasculaire risicobeoordeling, conform de geldende aanbevelingen rond cardiovasculair risico, zie *sectie 2.1*. Op basis van het cardiovasculair risicoprofiel kan het hypertensiebeleid worden afgestemd (zie rationale).

De waarden van totaal cholesterol en HDL-cholesterol worden gebruikt om het non-HDL-cholesterol te berekenen. Deze parameter speelt een rol in de inschatting van het cardiovasculaire risico volgens de SCORE II (-OP)-risicotabel. Voor meer info: zie *sectie 2*.

#### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De SCORE-II-tabellen berekenen het cardiovasculair risico op basis van onder andere HDL-cholesterol en totaal cholesterol. Er zijn 2 varianten: de SCORE II voor personen tussen 40 en 69 jaar en SCORE II-OP voor personen vanaf 70 jaar. Beide modellen hebben gemiddeld een goede voorspellende waarde, ondanks een lichte overschatting van het risico in de jongere leeftijdsgroepen en een lichte onderschatting in bij oudere personen.

Domus Medica (3) en NHG (1) identificeerden hypertensie als een risicofactor waarvoor een bepaling van het cardiovasculair risico aangewezen is. Ook de ESC-richtlijn (4) ondersteunt deze aanpak.

Bij patiënten met een matig tot ernstig verhoogd cardiovasculair risico is een bloeddrukverlagende behandeling afgestemd op het geschatte cardiovasculair risico effectiever dan behandeling gebaseerd op bloeddrukwaarden alleen (23). Daarom is het bij een nieuwe diagnose van hypertensie aangewezen om laboratoriumonderzoek te verrichten om het cardiovasculaire risico in kaart te brengen en het hypertensiebeleid hieraan aan te passen.

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs.

##### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten zijn bereid hun cholesterol te laten meten. Wanneer het belang van cardiovasculaire risicobeoordeling bij hypertensie duidelijk wordt toegelicht, verwachten we niet dat bepaalde subpopulaties andere voorkeuren zullen hebben.

##### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van serumcholesterolbepaling is beperkt, voor zowel de patiënt als de maatschappij.

##### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België is de toegang tot bloedname voor de bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol gelijk voor alle patiëntengroepen. Door de relatief lage kostprijs van deze bepalingen zijn er geen grote verschillen te verwachten. Aangezien nuchter zijn niet vereist is voor een cholesterolbepaling, hoeft de patiënt niet extra op consultatie te komen voor de bloedname. Ook op dat vlak zijn er geen verschillen te verwachten tussen patiëntengroepen.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk en vormen geen grote problemen voor de zorgverlener. Voor de patiënt is een bloedonderzoek weinig belastend, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een bloedname is eenvoudig uitvoerbaar in een eerstelijnspraktijk en vormt doorgaans geen praktische belemmering voor patiënt of zorgverlener.

### Rationale

Deze aanbeveling stoelt op internationale richtlijnen en bouwt voort op de reeds geformuleerde aanbevelingen in *sectie 2*. Daarnaast gebeurde een gerichte literatuurzoektocht.

Een meta-analyse van Karmali et al. (23) toont aan dat bij patiënten met een matig tot ernstig verhoogd cardiovasculair risico het effectiever is om bloeddrukmedicatie te starten op basis van het geschatte risico (i.e. een vooraf bepaald 10-jaarsrisico) in plaats van alleen op basis van de bloeddrukwaarde (i.e. > vooraf bepaalde waarde). Als men behandelt op basis van risico in plaats van bloeddruk, moeten 29% minder personen medicatie nemen om hetzelfde aantal cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen.

Daarom is het bij een nieuwe diagnose van hypertensie zinvol om labobepalingen te doen om het cardiovasculaire risico te bepalen. Zo kan de behandeling beter afgestemd worden op het individuele risicoprofiel.

**Besluit:** het verband tussen de SCORE II(-OP)-tabellen en het cardiovasculair risico is aangetoond, net zoals het verband tussen hypertensie en cardiovasculair risico. Op basis daarvan stellen we indirect dat het zinvol is om totaal cholesterol en HDL-cholesterol te bepalen bij hypertensie. Daarom formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

### Practice Statement

Bij patiënten met een nieuwe diagnose van hypertensie, bepaal eGFR (op basis van creatinine) en albumine-creatinineratio (ACR) (op basis van urine) om te screenen naar secundaire orgaanschade onder de vorm van chronische nierinsufficiëntie (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

### Praktisch advies

Het is niet nodig om de ACR te bepalen op de eerste ochtendurine. Men kan hiervoor een willekeurig urinestaal gebruiken. Bij een afwijkend resultaat in een willekeurig urinestaal, herhaalt men de test bij voorkeur op eerste ochtendurine. De ACR kan immers vals verhoogd zijn in een niet-nuchter willekeurig urinestaal, bijvoorbeeld door voeding of fysieke inspanning (24). Voor het verdere beleid bij een afwijkend screeningsresultaat, zie *sectie 3.2*.

Er is momenteel nog geen terugbetaling voorzien voor de ACR-bepaling bij personen zonder diabetes. In de nabije toekomst wordt een terugbetaling verwacht, tot maximaal 3 keer per jaar, voor volgende patiëntengroepen:

- Personen met hypertensie die hiervoor behandeld worden,
- Personen met een familiale voorgeschiedenis van niervervangende therapie bij een eerstegraads familielid,
- Personen met nierinsufficiëntie (eGFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>),
- Personen met bewezen albuminurie.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

NICE (24) levert bewijs dat screening op chronische nierinsufficiëntie bij personen met hypertensie zinvol is gezien de hogere incidentie van chronische nierinsufficiëntie in deze risicogroep. Vier observationele studies vonden een significant hoger risico op het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie bij hypertensieve personen in vergelijking met normotensieve personen.

KDIGO (25) raadt eveneens screening op chronische nierinsufficiëntie aan bij personen met hypertensie, maar baseert zich hiervoor op consensus.

Studies van Grams et al. (33) en New et al. (34) tonen dat screening op chronische nierinsufficiëntie het meest accuraat is wanneer zowel eGFR en ACR worden gebruikt (voor meer info, zie sectie 4).

**Kwaliteit van bewijs** Zowel de noodzaak tot screening op chronische nierinsufficiëntie als de keuze van labotests hiervoor zijn gebaseerd op indirect bewijs.

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

Bij een nieuwe diagnose van hypertensie kan de screening op chronische nierinsufficiëntie gelijktijdig gebeuren met de cardiovasculaire risicoscreening. Wanneer het belang van deze bepalingen bij eerste optreden van hypertensie voldoende wordt toegelicht, verwachten we niet dat bepaalde subpopulaties andere voorkeuren zullen hebben.

**Kosten**

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een eGFR-bepaling is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij. Een ACR-bepaling is daarentegen iets duurder voor de patiënt en wordt momenteel niet terugbetaald bij niet-diabetici (zie praktisch advies). Voor de meest actuele terugbetalingsvoorwaarden: raadpleeg de webtoepassing 'Nomensoft' van het RIZIV.

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening op chronische nierinsufficiëntie via een bloedname en urineonderzoek is weinig belastend en eenvoudig uit te voeren. Bovendien hoeven deze onderzoeken in eerste instantie niet nuchter te gebeuren, wat praktische voordelen biedt. We verwachten geen verschillen in gezondheidsgelijkheid op voorwaarde dat deze tests worden terugbetaald voor patiënten met hypertensie.

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening op chronische nierinsufficiëntie via een bloedname en urineonderzoek is weinig belastend en eenvoudig uit te voeren. Er zijn slechts minimale risico's verbonden aan een bloedname.

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De interventies om te screenen op chronische nierinsufficiëntie behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De screening kan gebeuren tijdens een gewone raadpleging op het moment van de hypertensiediagnose.

**Rationale**

De aanbeveling stoelt op de beschikbare internationale richtlijnen.

De richtlijn van NICE (25) baseert zich op 4 observationele studies (lage zekerheid van bewijs) om screening op chronische nierinsufficiëntie aan te bevelen bij personen met hypertensie. Deze studies toonden een significant hoger risico op het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie bij hypertensieve personen in vergelijking met normotensieve personen.

KDIGO (26) raadt eveneens screening op chronische nierinsufficiëntie aan bij personen met hypertensie, maar baseert zich hiervoor op consensus.

Voor de keuze van labotests om te screenen op chronische nierinsufficiëntie (eGFR en ACR) volgde de richtlijnontwikkelingsgroep de richtlijnen van NICE en KDIGO. Voor de achterliggende rationale, verwijzen we naar *sectie 4.2*.

Daarnaast suggereert een studie van Rokhman et al. (27) dat screenen op chronische nierinsufficiëntie in een hypertensieve populatie mogelijk kosteneffectief is (zie *sectie 4.1*).

**Besluit:** zowel de noodzaak tot screening op chronische nierinsufficiëntie als de keuze van labotests zijn gebaseerd op indirect bewijs. Daarom formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

### 3.2 Welke labotests zijn nodig om de diagnose van secundaire hypertensie te stellen?

Bij de diagnose van hypertensie zal de huisarts tijdens de anamnese en het klinisch onderzoek nagaan of er argumenten zijn voor minder frequente vormen van secundaire hypertensie, zoals hypo- en hyperthyreoïdie, syndroom van Cushing, ziekte van Conn (primair hyperaldosteronisme) en feochromocytoom.

Als er vermoedens zijn van secundaire hypertensie of bij patiënten met ernstige hypertensie, kunnen bijkomende labotests worden aangevraagd zoals:

- in bloed: TSH, kalium, cortisol, renine/aldosteron (deze laatste bij voorkeur bepaald in een labo);
- in urine: hematurie.

De tweede lijn staat in voor de verdere oppuntstelling van secundaire hypertensie.

Voor meer info rond labobepalingen en management van secundaire hypertensie: zie de hypertensie richtlijn van ESC uit 2024 (28).

### 3.3 Welke labotests zijn nodig om ongecompliceerde hypertensie op te volgen, en aan welke frequentie?

#### Consensus

Om het cardiovasculair risico bij personen met hypertensie op te volgen via de SCORE II (-OP)-tabel: bepaal totaal cholesterol en HDL-cholesterol (**aanbeveling op basis van consensus**):

- elke 5 jaar, indien bij een vorige bepaling een laag risico werd vastgesteld;
- frequenter (<5 jaar), indien bij een vorige bepaling een matig verhoogd risico werd vastgesteld;
- jaarlijks, bij personen met een SCORE-risicoscore die dicht bij de behandelgrens ligt;
- herhaal indien relevante cardiovasculaire gebeurtenissen of nieuwe risicofactoren optreden.

#### Praktisch advies

Zie toelichting onder *sectie 3.2*.

#### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Bij het bepalen van de herhalingsfrequentie voor cardiovasculaire risicoscreening, is het belangrijk om een evenwicht te vinden tussen het tijdig opsporen van personen met een verhoogd risico en het vermijden van overbodige screening bij de grote groep personen met een laag risico.

Voor personen met een gekend laag cardiovasculair risico wordt, op basis van consensus, een herbepaling van het risico om de 5 jaar als een gepaste termijn beschouwd. Deze herhalingsfrequentie wordt ook ondersteund door de richtlijnen van NHG (1), SIGN (7) en ESC (4).

Bij personen met een matig verhoogd cardiovasculair risico is een frequentere bepaling waarschijnlijk aangewezen om tijdig te kunnen bijsturen. De richtlijnontwikkelingsgroep kwam tot consensus dat de optimale frequentie het best individueel bepaald wordt door de behandelende arts.

Wanneer het risico dicht bij een behandelgrens ligt, waarbij kleine wijzigingen in risicofactoren de behandelbeslissing kunnen beïnvloeden, is een jaarlijkse opvolging zinvol om langdurige over- of onderbehandeling te vermijden. In dergelijke situaties acht de richtlijnontwikkelingsgroep een jaarlijkse screening aangewezen.

Een nieuwe risicofactor kan het cardiovasculair risico aanzienlijk verhogen. In dat geval is een onmiddellijke herbepaling nodig om het beleid te kunnen herzien.

---

**Kwaliteit van bewijs** De keuze van labotests is gebaseerd op indirect bewijs. De opvolgfrequentie per patiëntengroep kon niet worden onderbouwd door wetenschappelijk bewijs, maar werd goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

Cholesterolmetingen zijn populair in de algemene bevolking. Een zinvolle herhalingsfrequentie helpt zorgverleners om patiënten te informeren over het nut en de beperkingen van (te) frequente lipidenbepalingen.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van serumcholesterolbepaling is beperkt, voor zowel de patiënt als de maatschappij.

Door een herhalingsfrequentie van 5 jaar (of vroeger in specifieke situaties) aan te bevelen, verwachten we dat de kosten voor de patiënt en de gezondheidszorg zullen dalen omdat lipidenbepalingen momenteel vaker gebeuren dan nodig.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België is de toegang tot bloedname voor de bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol gelijk voor alle patiëntengroepen. Door de relatief lage kostprijs van deze bepalingen zijn er geen grote verschillen te verwachten. Aangezien nuchter zijn niet vereist is voor een cholesterolbepaling, hoeft de patiënt niet extra op consultatie te komen voor de bloedname. Ook op dat vlak zijn er geen verschillen te verwachten tussen patiëntengroepen.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Personen met hypertensie worden opgevolgd in een eerstelijnspraktijk. De bepaling van het cardiovasculair risico kan daarbij vaak geïntegreerd worden in een regulier opvolgmoment voor hypertensie, waardoor dit weinig extra inspanningen vraagt van zowel patiënt als zorgverlener.

Door een herhalingsfrequentie aan te bevelen, verlagen we naar verwachting de belasting voor de zorg aangezien lipidenbepalingen momenteel vaker plaatsvinden dan nodig.

Wanneer de zorgverlener bij personen met hypertensie het verband toelicht tussen lipidenbepalingen en het gebruik van de SCORE II(-OP)-tabel, zal de voorgestelde frequentie ook voor de patiënt doorgaans aanvaardbaar zijn.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De aanbevolen herhalingsfrequenties leggen naar verwachting geen grote druk op de zorgverlener.

## Rationale

Voor de onderbouwing en het besluit met betrekking tot de keuze van labotests (gebaseerd op indirect bewijs) en hun opvolgfrequentie (goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure) om het cardiovasculaire risico bij personen met hypertensie op te volgen, verwijzen we naar *sectie 2.2*.

### Practice Statement

Om te screenen naar secundaire orgaanschade onder de vorm van chronische nierinsufficiëntie, bepaal jaarlijks eGFR (op basis van serumcreatinine) en albumine-creatinineratio (ACR) (op basis van urine) (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

## Praktisch advies

Zie toelichting onder *sectie 3.1*.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

NICE (10) levert indirect bewijs dat screenen op chronische nierinsufficiëntie bij personen met hypertensie zinvol is gezien de verhoogde incidentie van de aandoening in deze risicogroep. Een tijdige aanpak van chronische nierinsufficiëntie vermindert bovendien morbiditeit en mortaliteit. Studies van Grams et al. (59) en New et al. (104) leveren eveneens indirect bewijs door te bevestigen dat zowel eGFR als ACR belangrijk zijn bij de screening op chronische nierinsufficiëntie (voor meer informatie, zie *sectie 4*). De jaarlijkse screeningsfrequentie werd bepaald via een formele Delphi-consensusprocedure.

### Kwaliteit van bewijs

Het bewijs aangehaald door NICE (10) voor screening op chronische nierinsufficiëntie bij personen met hypertensie is van zeer lage kwaliteit ('level 3, gebaseerd op non-analytische studies'). De bepaling van eGFR en ACR om te screenen op chronische nierinsufficiëntie is gebaseerd op indirect bewijs. De jaarlijkse screeningsfrequentie werd bepaald via een formele Delphi-consensusprocedure.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Chronische nierinsufficiëntie is een aandoening waarmee de algemene bevolking relatief weinig vertrouwd is. Aangezien lichamelijke klachten doorgaans pas in een gevorderd stadium optreden, hechten personen met een beperkte gezondheidskennis gemiddeld genomen minder waarde aan deze uitkomst.

Volgens de systematische review van Iroegbu et al. (29) zijn een lage socio-economische status, een lagere opleiding, het behoren tot een minderheidsgroep en het vrouwelijk geslacht consistent geassocieerd met minder kennis en minder bewustzijn rond chronische nierinsufficiëntie.

De zorgverlener in de eerste lijn speelt een sleutelrol in het informeren van personen met hypertensie over hun risico om chronische nierinsufficiëntie te ontwikkelen. Dat biedt de mogelijkheid om waarden en voorkeuren af te stemmen op het individuele risicoprofiel.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een eGFR-bepaling is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij. Een ACR-bepaling is daarentegen iets duurder voor de patiënt en wordt momenteel niet terugbetaald bij niet-diabetici (zie praktisch advies). Voor de meest actuele terugbetalingsvoorwaarden: raadpleeg de webtoepassing 'Nomensoft' van het RIZIV.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening op chronische nierinsufficiëntie via een bloedname en urineonderzoek is weinig belastend en eenvoudig uit te voeren. Bovendien hoeven deze onderzoeken niet nuchter te gebeuren, wat praktische voordelen biedt. We verwachten geen verschillen in gezondheidsgelijkheid op voorwaarde dat deze tests worden terugbetaald voor patiënten met hypertensie.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Personen met hypertensie worden opgevolgd in een eerstelijnspraktijk. Screening op chronische nierinsufficiëntie kan daarbij vaak geïntegreerd worden in een regulier opvolgmoment voor hypertensie, waardoor dit weinig extra inspanningen vraagt van zowel patiënt als zorgverlener.

De screening gebeurt aan de hand van een bloedname en urineonderzoek, die deel uitmaken van de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De screening gebeurt aan de hand van een bloedname en urineonderzoek, die deel uitmaken van de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk.

De jaarlijkse herhalingsfrequentie legt naar verwachting geen grote druk op de eerstelijnszorg.

### Rationale

Er is wetenschappelijk bewijs over het verband tussen hypertensie en chronische nierinsufficiëntie (zie *sectie 4.1*). De keuze om eGFR en ACR te gebruiken voor de screening op chronische nierinsufficiëntie is gebaseerd op indirect bewijs (zie *sectie 4.1*). De jaarlijkse screeningsfrequentie werd goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure.

**Besluit:** om bovenstaande redenen formuleerden we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## 3.4 Welke labotests zijn nodig om hypertensiegebonden orgaanschade (gecompliceerde hypertensie) op te volgen, en aan welke frequentie?

### Practice Statement

In geval van chronische nierinsufficiëntie bij personen met hypertensie: bepaal eGFR (op basis van serumcreatinine) en de albumine-creatinineratio (ACR) in de ochtendurine, minstens jaarlijks; de juiste frequentie is afhankelijk van het stadium van de chronische nierinsufficiëntie en de klinische situatie (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

### Praktisch advies

Voor de juiste opvolgfrequentie verwijzen we naar *sectie 4.4*. Daar staat ook beschreven welke andere bijkomende labotests mogelijk aangewezen zijn volgens het stadium van de chronische nierinsufficiëntie.

Bij de opvolging van een gekende chronische nierinsufficiëntie is het belangrijk om een eventuele verandering in stadium tijdig op te merken. Omdat een ACR-bepaling het meest accuraat is wanneer bepaald in ochtendurine, wordt aanbevolen om voor de opvolging van chronische nierinsufficiëntie steeds een ochtendurinestaal te gebruiken.

Er is momenteel nog geen terugbetaling voorzien voor een ACR-bepaling bij niet-diabetici. In de nabije toekomst wordt een terugbetaling verwacht, tot maximaal 3 keer per jaar, voor volgende patiëntengroepen:

- Personen met hypertensie die hiervoor behandeld worden;
- Personen met een familiale voorgeschiedenis van niervervangende therapie bij een eerstegraads familielid;
- Personen met nierinsufficiëntie (eGFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>);
- Personen met bewezen albuminurie.

## Van bewijs naar aanbeveling

---

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De richtlijnen van NHG (75), NICE en KDIGO (25) raden een eGFR- en ACR-bepaling aan in de opvolging van chronische nierinsufficiëntie. Beide parameters zijn nodig om het stadium te bepalen en dus ook om eventuele veranderingen in stadium te monitoren.

Het stadium bepaalt de opvolging en de behandeling; het monitoren ervan is bijgevolg noodzakelijk.

De opvolgfrequentie hangt af van het stadium en de individuele klinische situatie. Een jaarlijkse minimale frequentie en verdere afstemming op maat van de patiënt werd goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure.

### Kwaliteit van bewijs

De opvolging van chronische nierinsufficiëntie via bepaling van eGFR en ACR is gebaseerd op indirect bewijs. De voorgestelde minimale jaarlijkse opvolgfrequentie is gebaseerd op formele consensus.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten niet dat patiënten met chronische nierinsufficiëntie bezwaar zullen maken tegen een jaarlijkse bloedname en urinecontrole.

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kunnen er grotere verschillen ontstaan in de opvolging van de aanbeveling tussen personen met een hoge gezondheidsgeletterdheid en personen met een lagere gezondheidsgeletterdheid, een lagere sociaal- economische status of afkomstig uit minderheidsgroepen.

De zorgverlener in de eerste lijn kan personen met hypertensie en chronische nierinsufficiëntie informeren over het belang van een goede opvolging om complicaties te voorkomen. Dat biedt de mogelijkheid om eventueel verschillende waarden en voorkeuren af te stemmen op het individuele risicoprofiel.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een eGFR-bepaling is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij.

Een ACR-bepaling is daarentegen iets duurder voor de patiënt en wordt momenteel niet terugbetaald bij niet-diabetici (zie praktisch advies). Voor de meest actuele terugbetalingsvoorwaarden: raadpleeg de webtoepassing 'Nomensoft' van het RIZIV.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De opvolging van chronische nierinsufficiëntie via een bloedname en urineonderzoek is weinig belastend en eenvoudig uit te voeren. Patiënten brengen doorgaans zonder moeite een nuchter ochtendurinestaal naar de controle. We verwachten geen toename in gezondheidsongelijkheid op voorwaarde dat deze tests worden terugbetaald voor patiënten met hypertensie (al kan er enige impact zijn bij een kleine groep personen bij wie opvolging 4x per jaar is aangewezen).

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een opvolgfrequentie die is afgestemd op de patiënt leidt tot een betere individuele controle en vermijdt onnodige labobepalingen.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames en urinecontrole behoren tot de routinezorg geboden van een eerstelijnspraktijk.

## Rationale

De onderbouwing van deze aanbeveling staat beschreven in *secties 4.2, 4.3, en 4.4*.

## 3.5 Welke labotests zijn nodig bij patiënten onder medicamenteuze behandeling voor hypertensie, en aan welke frequentie?

### Consensus

Bij gebruik van diuretica en/of RAAS-remmers: bepaal natrium, kalium en eGFR (op basis van creatinine) (**aanbeveling op basis van consensus**):

- vóór opstart van de behandeling,
- 2 weken na opstart van de behandeling of na optitratie van diuretica/RAAS-remmers,
- 3 maanden na opstart van de behandeling of na optitratie van diuretica/RAAS-remmers,
- jaarlijks bij een stabiele patiënt en bij ongewijzigde dosis.

### Praktisch advies

Bij afwijkende labowaarden na opstart van de medicatie of bij dosiswijziging is het aangewezen om de controlefrequentie tijdelijk te verhogen tot de waarden genormaliseerd zijn.

Verhoog de frequentie van opvolging indien nodig elke 3 maanden op indicatie, bijvoorbeeld bij:

- een ernstige nierfunctiestoornis ( $<30$  ml/min./ $1,73$  m<sup>2</sup>),
- instabiel hartfalen,
- kwetsbare oudere personen,
- nierfunctie- of elektrolytenstoornissen in het verleden bij gebruik van deze medicatie.

Een controle van eGFR, natrium en kalium kan zinvol zijn in geval van (dreigende) dehydratie bij intercurrente aandoeningen, met hoge koorts, fors braken of forse diarree (8).

In geval van risicofactoren voor chronische nierinsufficiëntie (zie risicogroepen in *sectie 4.1*) en wanneer de bepaling van een urinaire albumine-creatinineratio meer dan 1 jaar geleden plaatsvond, is het aangewezen om ook de ACR te bepalen vóór de start van een behandeling met diuretica en/of RAAS-remmers.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Diuretica, angiotensine 2-antagonisten en ACE-remmers kunnen de kaliëmie beïnvloeden. Ook hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van diuretica, en (minder frequent) van ACE-remmers. Daarnaast kan deze medicatie de nierfunctie negatief beïnvloeden. Een controle van natrium, kalium en de nierfunctie (eGFR op basis van serumcreatinine) vóór de start én tijdens de behandeling biedt duidelijke voordelen (tijdige detectie van nierfunctie- en elektrolytenstoornissen).

### Kwaliteit van bewijs

De keuze voor labotests stoelt op indirect bewijs afkomstig uit de richtlijnen van NHG (1) en AHA (26). De voorgestelde opvolgfrequenties zijn goedgekeurd via een Delphi-consensusprocedure.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De aanbevolen frequentie van bloednames in het eerste jaar van de start van medicatie (vóór opstart, na 2 weken, 3 en 12 maanden) is relatief intensief, maar kan goed worden begeleid in een eerstelijnspraktijk. Voor de verdere jaarlijkse opvolging verwachten we geen verschillen in waarden en voorkeuren tussen patiënten.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Deze aanbeveling gaat niet gepaard met aanzienlijke kosten, noch voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsgelijkheid.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid.

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid.

### Rationale

Diuretica, angiotensine 2-antagonisten en ACE-remmers kunnen de kaliëmie beïnvloeden. Ook hyponatriëmie is een bekend ongewenst effect van diuretica en, (minder frequent) van ACE-remmers. Daarnaast kan deze medicatie de nierfunctie negatief beïnvloeden. Daarom bevelen we aan om vóór de start én tijdens de behandeling natrium, kalium en de nierfunctie (eGFR op basis van serumcreatinine) te controleren.

De frequenties en timing van deze labocontroles stoelt op onder andere de richtlijnen van NHG (8) en AHA (29):

- De NHG-richtlijn adviseert om vóór de start van een RAS-remmer en/of diureticum de nierfunctie (eGFR), natrium en kalium te bepalen.
- De richtlijn van AHA beveelt aan om natrium, kalium en nierfunctie 2 tot 4 weken na de start of bij dosisverhoging van een RAAS-remmer of diureticum te controleren, met daarna maandelijkse controle van deze waarden tot de klinische situatie stabiel is.

De richtlijnontwikkelingsgroep oordeelde dat:

- een controle vóór opstart zinvol is om een referentiewaarde te hebben en om te voorkomen dat reeds bestaande serumafwijkingen verergeren.
- afwijkingen zowel vroeg (binnen 2 weken) als later (na circa 3 maanden) kunnen optreden.

Bij stabiele patiënten zijn maandelijkse controles niet nodig, tenzij er bijkomende risicofactoren zijn. Een jaarlijkse controle blijft aangewezen om veranderingen in de klinische toestand of medicatiegebruik met weerslag op deze labowaarden tijdig te detecteren.

Bij het opstellen van deze aanbeveling werd ook rekening gehouden met de richtlijn hartfalen die een controle na 3, 6 en 12 maanden adviseert. Maar aangezien patiënten met hypertensie doorgaans minder kwetsbaar zijn dan patiënten met hartfalen was de richtlijnontwikkelingsgroep van mening dat een extra controle na 6 maanden bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

**Besluit:** om bovenstaande redenen formuleerden we een aanbeveling op basis van consensus, gevalideerd via een formele Delphi-consensusprocedure.

## 4. Chronische nierinsufficiëntie/ chronische nierschade

### 4.1 Wie screenen op chronische nierinsufficiëntie/chronische nierschade, en met welke frequentie?

#### Practice Statement

- Screen op chronische nierinsufficiëntie bij patiënten met **(aanbeveling op basis van goede praktijk)**:
  - diabetes,
  - hypertensie,
  - cardiovasculair lijden (ischemische hartziekten, hartfalen, perifere vaatlijden en cerebrovasculaire aandoening)
- Screening op chronische nierinsufficiëntie bij deze groep patiënten gebeurt jaarlijks **(aanbeveling op basis van consensus)**.

#### Praktisch advies

Om te weten welk labotests worden aanbevolen voor de screening op chronische nierinsufficiëntie, zie *sectie 4.2*

#### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

NICE (24) levert bewijs dat screenen op chronische nierinsufficiëntie bij personen met diabetes, hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen zinvol is gezien de hogere incidentie van chronische nierinsufficiëntie in deze risicogroepen. Screening in deze populaties kan bijdragen tot een vroegtijdige diagnose en tijdige opstart van de behandeling, wat belangrijk is omdat er sprake is van comorbiditeit.

##### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs.

De voorgestelde screeningsfrequentie in de verschillende risicogroepen werd goedgekeurd via een formele Delphi-consensusprocedure.

##### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Chronische nierinsufficiëntie is een aandoening waarmee de algemene bevolking relatief weinig vertrouwd is en die pas in een gevorderd stadium lichamelijke klachten geeft. Daardoor hechten personen met een beperkte gezondheidskennis gemiddeld gezien minder waarde aan deze uitkomst. Volgens de systematische review van Iroegbu et al. (29) zijn een lage socio-economische status, een lagere opleiding, het behoren tot een minderheidsgroep en het vrouwelijk geslacht consistent geassocieerd met minder kennis en minder bewustzijn over chronische nierinsufficiëntie.

Een eerstelijnspraktijk kan deze personen informeren en motiveren voor screening. Aangezien zij er reeds worden opgevolgd voor bestaande comorbiditeit (diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie), verwachten we niet dat een jaarlijkse bepaling van de nierfunctie zal leiden tot grote verschillen in waarden en voorkeuren.

##### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Uit de systematische review van Rokhman et al. (28) blijkt dat screening op chronische nierinsufficiëntie bij personen met diabetes en/of hypertensie kosteneffectief kan zijn.

De meeste risicogroepen, zoals personen met diabetes, hypertensie of cardiovasculaire aandoeningen, worden vanwege hun onderliggend risico reeds opgevolgd in de eerste lijn. Daardoor vraagt screenen op chronische nierinsufficiëntie weinig extra middelen.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Gezien deze risicogroepen reeds worden opgevolgd voor bestaande comorbiditeiten (diabetes, hypertensie of cardiovasculaire aandoeningen), verwachten we niet dat een jaarlijkse bepaling van de nierfunctie zal leiden tot grote verschillen in gezondheidsgelijkheid.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De risicogroepen die in aanmerking komen voor screening op chronische nierinsufficiëntie worden opgevolgd voor hun onderliggende risicofactoren. Deze screening kan worden geïntegreerd bij de opvolging van hun comorbiditeiten. Dat vraagt geen extra inspanningen van de patiënt of zorgverlener.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien de risicogroepen met bestaande comorbiditeit al worden opgevolgd, verwachten we geen problemen op het vlak van haalbaarheid.

## Rationale

De risicogroepen waarbij screening op chronische nierinsufficiëntie aanbevolen wordt, zijn gebaseerd op de richtlijnen van NICE (30) en KDIGO (31). Er gebeurde ook een gerichte literatuurzoektocht naar de kosteneffectiviteit van screening in deze risicogroepen.

De NICE-richtlijn (25) beveelt screening aan bij personen met diabetes, hypertensie en cardiovasculair lijden. Deze aanbeveling is gebaseerd op studies die een significant verhoogd risico op chronische nierinsufficiëntie aantonen bij personen met hypertensie, in vergelijking met normotensieve personen en die een duidelijke associatie vinden tussen diabetes en chronische nierinsufficiëntie, en tussen een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en achteruitgang van de nierfunctie (eGFR).

Ook de KDIGO-richtlijn (26) beveelt screening aan in deze risicogroepen (op basis van consensus). Bij de update van deze richtlijn in 2024 vonden de auteurs hiervoor geen nieuw direct bewijs.

De systematische review door Rokhman et al. (27) geeft aan dat screening op chronische nierinsufficiëntie bij personen met diabetes, met hypertensie of in de algemene bevolking overwegend kosteneffectief is. Door verschillen in context, screeningsmethoden en -frequenties in de geïncludeerde studies moeten we echter voorzichtig zijn bij het extrapoleren van deze bevindingen naar de Belgische context.

Daarnaast vonden Iroegbu et al. (32) dat sociaal-economische status, opleiding, etniciteit en geslacht consistent samenhangen met het bewustzijn rond en de kennis over chronische nierinsufficiëntie. Om de variatie binnen patiëntengroepen te ondervangen en zorgverleners en patiënten een duidelijk kader te bieden heeft de richtlijnontwikkelingsgroep specifieke screeningsfrequenties per risicogroep bepaald via een formele consensusprocedure.

**Besluit:** de richtlijnontwikkelingsgroep erkent het belang van screening op chronische nierinsufficiëntie in de risicogroepen die de richtlijnen van NICE en KDIGO naar voren schuiven. Dit is gebaseerd op indirect bewijs. Daarom formuleren we een aanbeveling van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

De voorgestelde screeningsfrequenties per risicogroep werden goedgekeurd via een formele Delphi-consensusprocedure. De frequenties voor diabetes en hypertensie sluiten aan bij de geldende richtlijnen.

### Practice Statement

Screen ook op chronische nierinsufficiëntie bij patiënten (**aanbeveling op basis van goed praktijk**):

- met een voorgeschiedenis van acuut nierlijden (jaarlijks gedurende de eerste 3 jaar),
- die chronisch nierbelastende medicatie nemen (jaarlijks),
- met systemaandoeningen, zoals lupus erythematoses (individueel te bepalen),
- met recurrenente nefrolithiasis (zie *Praktische toelichting*),
- met actieve of behandelde jicht (zie *Praktische toelichting*),
- met een familiale voorgeschiedenis van eindstadium chronisch nierfalen (G5) of nierziekten (zie *Praktische toelichting*).

## Praktisch advies

Bij een voorgeschiedenis van acuut nierlijden is jaarlijkse screening gedurende de eerste 3 jaar aangewezen, op voorwaarde dat de eGFR genormaliseerd is na het acute nierlijden. Nadien wordt verdere screening afgestemd op het individuele risicoprofiel.

Systeemziekten omvatten onder andere lupus erythematoses, vasculitis, reumatische aandoeningen (mixed connective tissue disease, reumatoïde artritis, de ziekte van Sjögren en sclerodermie), cryoglobulinemie en hiv. Bij de diagnose van systeemziekten is screening op chronische nierinsufficiëntie aangewezen. De aanbevolen opvolgfrequentie is afhankelijk van de ziekteactiviteit en wordt bepaald in overleg met de tweede lijn.

Screening op chronische nierinsufficiëntie is eveneens aangewezen bij patiënten met recurrenente nefrolithiasis en actieve of behandelde jicht. De herhalingsfrequentie hangt af van de ziekteactiviteit, de medicamenteuze behandeling, vroegere eGFR-waarden en comorbiditeiten. De behandelende arts maakt een inschatting van de gepaste herhalingsfrequentie.

Bij een familiale voorgeschiedenis van eindstadium chronisch nierfalen of nierziekten ( $G5$ : eGFR  $<15$  ml/min./ $1,73$  m<sup>2</sup>) wordt aangeraden om een familieboom op te stellen. Afhankelijk van de onderliggende familiale aandoening en de leeftijd waarop deze zich manifesteerde bij de indexpatiënt, kan in overleg met de nefroloog en/of klinisch geneticus een gepaste startleeftijd en een opvolgfrequentie voor screening worden bepaald. Voor enkele van de familiale nierziekten bestaan ziektespecifieke richtlijnen.

Systematische screening op chronische nierinsufficiëntie bij personen met benigne prostaathypertrofie is niet aangewezen. Hoewel experts een mogelijk verband signaleren tussen chronische nierinsufficiëntie en benigne prostaathypertrofie ontbreekt hiervoor momenteel wetenschappelijk bewijs. Het is belangrijk om alert te blijven voor het ontstaan van chronische nierinsufficiëntie in deze patiëntengroep.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De huidige richtlijnen bevelen screening aan bij vermelde risicogroepen, doorgaans op basis van consensus.

Ons literatuuronderzoek identificeerde bewijs van een verhoogd risico op chronische nierinsufficiëntie bij personen met een voorgeschiedenis van nefrolithiasis (70), met acuut nierlijden (69), en jicht (71). Internationale richtlijnen beschouwen chronische inname van nierbelastende medicatie en de aanwezigheid van een systeemziekte als risicofactoren voor de ontwikkeling van chronische nierinsufficiëntie. Aangezien ook erfelijke factoren een rol kunnen spelen, nemen NICE (24) en KDIGO (25) personen met een familiale voorgeschiedenis van nierlijden op in de lijst van te screenen risicogroepen.

Gezien het aangetoonde of vermoedelijke verhoogd risico op chronische nierinsufficiëntie in deze risicogroepen, kan screening bijdragen aan een tijdige detectie en opvolging van deze aandoening, met als doel eindstadium nierfalen te voorkomen.

### Kwaliteit van bewijs

De aanbeveling om personen met acuut nierlijden (69), nefrolithiasis (70) en jicht (71) te screenen op chronische nierinsufficiëntie stoelt op indirect bewijs.

De toevoeging om ook personen met chronische inname van nierbelastende medicatie en systeemziekten te screenen berust op consensus.

De aanbevolen screeningsfrequenties werden bepaald via een formele Delphi-consensusprocedure.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Chronische nierinsufficiëntie is een aandoening waarmee de algemene bevolking relatief weinig vertrouwd is en die pas in een gevorderd stadium lichamelijke klachten geeft. Daardoor hechten personen met een beperkte gezondheidskennis gemiddeld gezien minder waarde aan deze uitkomst. Volgens de systematische review van Iroegbu et al. (29) zijn een lage socio-economische status, een lagere opleiding, het behoren tot een minderheidsgroep en het vrouwelijk geslacht consistent geassocieerd met minder kennis en minder bewustzijn over chronische nierinsufficiëntie.

Een eerstelijnspraktijk kan deze personen informeren en motiveren voor deze screening. Aangezien de screening een gevolg is van een bestaande comorbiditeit waarvoor opvolging doorgaans aangewezen is, verwachten we niet dat dit zal leiden tot grote verschillen in waarden en voorkeuren. Alleen voor de groep met familiale voorgeschiedenis van

nieraandoeningen impliceert deze richtlijn een extra consultatie en labobepaling die anders mogelijk niet zou zijn uitgevoerd.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De voorgestelde risicogroepen worden in de eerste lijn met wisselende frequentie opgevolgd voor hun onderliggende aandoeningen. Bij sommige patiënten kan de screening op chronische nierinsufficiëntie worden geïntegreerd in de opvolging van hun risicofactoren. Voor anderen zal een extra consultatie/bloedname nodig zijn.

Hoewel er momenteel geen kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar zijn voor deze risicogroepen, vormt chronische nierinsufficiëntie in een gevorderd stadium een grote belasting voor de patiënt en het gezondheidssysteem. Daarom verwachten we dat screening in deze (kleinere) risicogroepen een positief effect heeft op lange termijn.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien deze risicogroepen doorgaans al worden opgevolgd voor hun comorbiditeit, verwachten we niet dat een bijkomende bepaling van de nierfunctie zal leiden tot grote verschillen in gezondheidsgelijkheid.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De voorgestelde risicogroepen worden in de eerste lijn met wisselende frequentie opgevolgd voor hun onderliggende aandoeningen. Bij de meeste patiënten kan de screening op chronische nierinsufficiëntie worden geïntegreerd in de opvolging van hun onderliggende risicofactoren. Alleen voor de groep personen met familiale voorgeschiedenis is een extra consultatie/bloedname nodig, maar dit vormt een relatief kleine inspanning met slechts minimale risico's voor de patiënt.

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien deze risicogroepen doorgaans al worden opgevolgd voor hun onderliggende risicofactoren, verwachten we geen problemen op het vlak van haalbaarheid.

### Rationale

De bijkomende risicogroepen waarbij screening op chronische nierinsufficiëntie aangewezen is, stoelen op internationale richtlijnen (NICE (24) en KDIGO (25)). Er gebeurde daarnaast een gericht literatuuronderzoek.

### Acuut nierlijden

- Zowel de richtlijn van NICE (op basis van indirect bewijs) als de richtlijn van KDIGO (op basis van consensus) bevelen screening aan bij personen met een voorgeschiedenis van acuut nierlijden.
- De meta-analyse van See et al. (76) includeerde observationele studies waaruit blijkt dat het risico op het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie bijna driemaal hoger ligt bij personen met een voorgeschiedenis van acuut nierlijden.

### Recurrente nefrolithiasis

- De richtlijnen van NICE en KDIGO bevelen op basis van consensus aan om bij personen met een voorgeschiedenis van recurrente nefrolithiasis te screenen op chronische nierinsufficiëntie.
- De meta-analyse van Zhe et al. (77) toont dat nefrolithiasis gepaard gaat met een 1,5 keer hoger risico op chronische nierinsufficiëntie en een tweemaal hoger risico op eindstadium chronisch nierfalen. De richtlijnontwikkelingsgroep kwam op basis van formele consensus overeen dat een voorgeschiedenis van recurrente nefrolithiasis een indicatie is voor screening op chronische nierinsufficiëntie.

### Jicht

- De richtlijn van NICE beveelt op basis van indirect bewijs screening aan bij personen met een voorgeschiedenis van jicht.
- De meta-analyse van Roughley et al. (78) rapporteert een hogere kans op chronische nierinsufficiëntie (stadium  $\geq$ G3) bij personen met jicht (OR 2,41). De richtlijnontwikkelingsgroep kwam op basis van formele consensus overeen dat 'actieve of behandelde jicht' eveneens een

indicatie is voor screening op chronische nierinsufficiëntie.

#### Nierbelastende medicatie en systeemziekten

- Volgens de richtlijnen van NICE en KDIGO is er consensus om te screenen op chronische nierinsufficiëntie bij chronisch gebruik van nierbelastende medicatie en bij systeemziekten zoals lupus erythematoses.
- Ons onderzoek in de literatuur van de voorbije 10 jaar identificeerde geen nieuw bewijs.

#### Familiale voorgeschiedenis

- De richtlijnen van NICE en KDIGO bevelen op basis van consensus (zonder wetenschappelijk bewijs) screening aan bij personen met een familiale voorgeschiedenis van nierziekte.

#### Screeningsfrequentie

- De voorgestelde screeningsfrequenties voor de verschillende risicogroepen werden bepaald via een Delphi-consensusprocedure.
- Voor personen met een voorgeschiedenis van acuut nierlijden werd de door NICE voorgestelde frequentie gevolgd: jaarlijks screenen gedurende de eerste 3 jaar, met daarna een geïndividualiseerde opvolging.
- Er kon geen algemene consensus worden bereikt met betrekking tot een zinnvolle screeningsfrequentie voor recurrenente nefrolithiasis en actieve of behandelde jicht. Daarom wordt aanbevolen om dit per patiënt te evalueren.

#### Roken en BMI

- De NICE-richtlijn stelt dat er voorlopig onvoldoende bewijs is om rokers en personen met een verhoogd BMI te beschouwen als risicogroep waarbij screening moet worden aanbevolen.
- Ons onderzoek in de literatuur identificeerde hierover geen nieuw bewijs.

## 4.2 Welke labotests zijn nodig om te screenen op chronische nierinsufficiëntie/nierschade?

### Practice Statement

Bepaal eGFR (op basis van serum creatinine) en albumine-creatinineratio (ACR) op urine om te screenen op chronische nierinsufficiëntie (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

#### Praktisch advies

Bij screening op chronische nierinsufficiëntie kan een willekeurig urinestaal worden gebruikt voor de ACR-bepaling. Voor een ACR-bepaling bij diagnostiek of opvolging is echter een staal van de eerste ochtendurine vereist. Bij een afwijkend resultaat in een willekeurig urinestaal in het kader van screening, herhaalt men de test bij voorkeur op eerste ochtendurine. De ACR kan immers vals verhoogd zijn in een niet-nuchter willekeurig ochtendstaal, bijvoorbeeld door voeding of fysieke inspanning (33). Voor het verdere beleid bij een afwijkend screeningsresultaat, zie *sectie 4.3*.

Er is momenteel nog geen terugbetaling voorzien voor de ACR-bepaling bij niet-diabetici. In de nabije toekomst wordt een terugbetaling verwacht, tot maximaal 3 keer per jaar, voor volgende patiëntengroepen:

- Personen met hypertensie die hiervoor worden behandeld;
- Personen met een familiale voorgeschiedenis van niervervangende therapie bij een eerstegraads familielid;
- Personen met nierinsufficiëntie (eGFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>);
- Personen met bewezen albuminurie.

Daarnaast zal een ACR-bepaling ook worden ingezet om te screenen op chronische nierinsufficiëntie (om de 5 jaar) bij personen ouder dan 45 jaar.

Laboratoria gebruiken niet altijd dezelfde formules om de eGFR op basis van serum creatinine te berekenen. Het is daarom wenselijk dat alle Belgische laboratoria een uniforme formule toepassen, zodat een betrouwbare vergelijking mogelijk blijft wanneer de nierfunctie van een patiënt in meerdere laboratoria wordt opgevolgd.

## Van bewijs naar aanbeveling

---

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De meta-analyse van Grams et al (33) onderzocht het verband tussen 10 verschillende complicaties van chronische nierinsufficiëntie en de eGFR- en ACR-waarden. De HR varieert voor de verschillende combinaties van eGFR en ACR. Een verhoogd risico op bepaalde complicaties kan al optreden wanneer slechts één van beide waarden afwijkend is.

De studie van New et al.(34) geeft aan dat de bepaling van serum creatinine alleen onvoldoende is om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie stadium 3 accuraat te stellen. Maar ook wanneer microalbuminurie alleen wordt gebruikt worden er heel wat gevallen van chronische nierinsufficiëntie gemist.

Beide studies tonen aan dat screening op basis van zowel eGFR als ACR de grootste meerwaarde biedt en het meest accuraat is om chronische nierinsufficiëntie vast te stellen of uit te sluiten.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling op basis van indirect bewijs.

---

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

In de praktijk verwachten we op het vlak van een bloedname en urineonderzoek geen grote verschillen in voorkeuren tussen patiëntengroepen.

---

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een eGFR-bepaling is beperkt voor zowel patiënt als maatschappij. Een ACR-bepaling is daarentegen iets duurder voor de patiënt en wordt momenteel niet terugbetaald bij niet-diabetici (zie praktisch advies). Voor de meest actuele terugbetalingsvoorwaarden: raadpleeg de webtoepassing 'Nomensoft' van het RIZIV.

---

### Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

We verwachten niet dat de voorgestelde tests (bloedname en urineonderzoek) aanleiding geven tot gezondheidsongelijkheid voor de meeste mensen, op voorwaarde dat de terugbetaling voor een ACR-bepaling wordt uitgebreid zoals voorzien (zie Praktisch advies). Voor een kleine groep patiënten die niet in aanmerking komt voor terugbetaling, kan deze aanbeveling achter wel tot meer gezondheidsongelijkheid leiden wanneer de persoonlijke financiële middelen beperkt zijn.

---

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening op chronische nierinsufficiëntie via een bloedname en urineonderzoek is weinig belastend en eenvoudig uit te voeren. Er zijn slechts minimale risico's verbonden aan een bloedname.

De screeningsonderzoeken hoeven niet nuchter te gebeuren.

---

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Voor de screening op chronische nierinsufficiëntie is geen extra infrastructuur of opleiding nodig. Deze interventie behoort tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. De screening kan plaatsvinden tijdens een gewone raadpleging.

## Rationale

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van NICE (30) en KDIGO (31) die screening op chronische nierinsufficiëntie aanbevelen met zowel eGFR als ACR.

De richtlijn van KDIGO verwijst hiervoor naar een meta-analyse van Grams et al. (34) die het verband onderzocht tussen 10 verschillende uitkomsten (complicaties van chronische nierinsufficiëntie) en de eGFR- en ACR-waarden. De HR varieert voor de combinaties van eGFR en ACR. Opvallend is dat een verhoogd risico op bepaalde complicaties al kan optreden wanneer slechts één van beide waarden afwijkend is.

De richtlijn van NICE (30) baseert zich op een studie van New et al. (35) bij patiënten met diabetes, waaruit blijkt dat bepaling van serum creatinine alleen onvoldoende is om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie stadium 3 accuraat te stellen. Slechts 33% van de patiënten met diabetes en milde chronische nierinsufficiëntie had een creatininegehalte boven de drempelwaarden. Ook de bepaling van uitsluitend microalbuminurie is niet accuraat genoeg, aangezien 63% van de patiënten met diabetes met een eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> een normale albuminurie had.

**Besluit:** deze 2 studies waarop NICE en KDIGO steunen, tonen - op basis van zeer lage zekerheid van bewijs - het belang van de gelijktijdige bepaling van zowel eGFR als ACR bij de screening naar chronische nierinsufficiëntie. Gezien de hogere sensitiviteit van een ACR, vergeleken met een proteïne-creatinineratio (PCR) (36), wordt in navolging van NICE, aanbevolen om alleen nog ACR te bepalen, en geen PCR meer. De richtlijnontwikkelingsgroep oordeelde dat er voldoende (indirect) bewijs is om de aanbevelingen van NICE en KDIGO te volgen en formuleert een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS) om zowel eGFR als ACR te bepalen bij de screening naar chronische nierinsufficiëntie.

## 4.3 Welke labotests zijn nodig (gepast/aangewezen) om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie/nierschade te stellen?

### Practice Statement

Herhaal bij een serum eGFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> en/of een urinaire ACR ≥30 mg/g (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- het afwijkende resultaat binnen 1 à 2 weken om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten;
- zowel de serum eGFR als de urinaire ACR (op een eerste ochtendurine) na 3 maanden.

### Praktisch advies

Wanneer bij een eerste bepaling van de nierfunctie alleen eGFR of alleen ACR werd bepaald en dit resultaat afwijkend was, bepaal dan bij de hercontrole (na 1 à 2 weken om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten) zowel eGFR als ACR.

Bij vaststelling van een afwijkende ACR-waarde in een willekeurig urinestaal, herhaalt men de test op eerste ochtendurine. Het volstaat om een ochtendstaal te gebruiken bij de controle na 1-2 weken om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten.

De diagnose chronische nierinsufficiëntie wordt gesteld wanneer de eGFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> en/of de ACR ≥30 mg/g bedraagt, en deze waarden op 2 verschillende stalen werden vastgesteld met een interval van minstens 3 maanden.

Bij het vaststellen van een niet-gekende afwijkende nierfunctie is het belangrijk om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten. Is hiervoor een sterk vermoeden, dan is onmiddellijk een Kalium-bepaling nodig om levensbedreigende complicaties uit te sluiten. Een herbepaling van de nierfunctie is aangeraden na 1-2 weken of vroeger op basis van de kliniek (zoals vermoeden van een nefrotisch syndroom).

Voor de verwachte terugbetalingsvoorwaarden van een ACR-bepaling, zie toelichting *sectie 4.2*.

Om het stadium van de chronische nierinsufficiëntie te bepalen maakt men gebruik van zowel eGFR (op basis van serum creatinine) als ACR (in de urine) (*zie onderstaande tabel (31)*).

**KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories**

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

In specifieke situaties kan de bepaling van eGFR op basis van creatinine minder betrouwbaar zijn (30),(31):

- acute nierschade,
- zwangerschap,
- aanwezigheid van oedemen,
- afwijkende spiermassa, zowel toegenomen als verminderd,
- ondervoeding,
- gebruik van proteïnesupplementen,
- effecten van bepaalde medicatie,
- kanker,
- hartfalen,
- amputatie van een lidmaat.

In deze situaties raadt KDIGO (31) aan om de eGFR te berekenen op basis van een combinatie van creatinine en cystatine C. Dit leidt tot een accuratere beoordeling van de nierfunctie.

De beslissing om cystatine C te gebruiken om de nierfunctie te bepalen, zal doorgaans genomen worden in de tweede lijn.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De bepaling van eGFR en ACR samen is de meest accurate methode om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie te stellen. Dit laat toe om tijdig een adequate opvolging op te starten en, indien aangewezen, een behandeling te initiëren om verdere achteruitgang van de nierfunctie en het optreden van complicaties te voorkomen.

Het belang van deze gecombineerde benadering wordt onderbouwd door de meta-analyse van Grams et al. (33), die een verband vaststelde tussen 10 verschillende complicaties van chronische nierinsufficiëntie en de eGFR- en ACR-waarden. De HR varieerde daarbij afhankelijk van de specifieke combinatie van beide parameters. Ook uit de studie van New et al. (34) dat de bepaling van serum creatinine alleen niet volstaat om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie stadium 3 accuraat te stellen. Wanneer uitsluitend microalbuminurie wordt gebruikt als screeningsparameter, blijven bovendien veel gevallen van chronische nierinsufficiëntie onopgemerkt.

De meting van ACR op een willekeurig urinestaal kan, vergeleken met een eerste ochtendstaal, de prevalentie van albuminurie overschatten (32).

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling op basis van indirect bewijs.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

In de praktijk verwachten we op het vlak van een bloedname en urineonderzoek geen grote verschillen in voorkeuren tussen patiëntengroepen.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (17) toont dat de bepaling van urinaire ACR in de vroegere stadia van chronische nierinsufficiëntie kosteneffectief is bij patiënten met diabetes. De kostprijs van een eGFR-bepaling is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij. Een ACR-bepaling is daarentegen iets duurder voor de patiënt en wordt momenteel niet terugbetaald bij niet-diabetici (zie praktisch advies). Voor de meest actuele terugbetalingsvoorwaarden: raadpleeg de webtoepassing 'Nomensoft' van het RIZIV.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De noodzaak om een bloedname en urineonderzoek na 3 maanden te herhalen om een diagnose te kunnen stellen, vragen een zeker engagement van de patiënt. Dit engagement is doorgaans gemakkelijker te verkrijgen bij gezondheidsbewuste personen, zoals vaak het geval is bij mensen met een hogere gezondheidsgeletterdheid.

Deze aanbeveling kan onbedoeld bijdragen aan gezondheidsongelijkheid, vooral bij mensen van lagere sociaaleconomische klassen (waar gezondheidsgeletterdheid vaak lager ligt), etnische minderheidsgroepen (door beperkingen in toegang tot de gezondheidszorg) en bij oudere personen (vanwege verminderde mobiliteit en zelfredzaamheid).

Een eerstelijnspraktijk kan deze potentiële ongelijkheid helpen voorkomen door de patiënt goed te informeren en te begeleiden.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloedname en urineonderzoek om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie te stellen is weinig belastend en eenvoudig uit te voeren. Er zijn slechts minimale risico's verbonden aan een bloedname.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Voor de diagnosestelling van chronische nierinsufficiëntie is geen extra infrastructuur of opleiding nodig. Deze interventie behoort tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk.

### Rationale

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van NHG (37), KDIGO (31) en NICE (30).

De diagnose van chronische nierinsufficiëntie wordt gesteld wanneer een eGFR-waarde  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en/of een ACR-waarde  $\geq 30$  mg/g gedurende minstens 3 maanden aanhoudt. Aangezien deze waarden in de tijd kunnen variëren per individu, is het noodzakelijk om beide tests uit te voeren op dag 0 en opnieuw na 3 maanden om de diagnose van chronische nierinsufficiëntie te stellen. De resultaten van deze tests zijn bovendien relevant om het stadium van chronische nierinsufficiëntie te bepalen.

Bij het vaststellen van een niet-gekende afwijkende nierfunctie, is het belangrijk om acute nierinsufficiëntie uit te sluiten. Daarom is een herbepaling van de nierfunctie aangeraden na 1-2 weken of vroeger op basis van de kliniek (zoals vermoeden van een nefrotisch syndroom).

Een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk(38) evalueerde het effect van de bepaling van urinaire ACR naast de bepaling van eGFR bij de diagnosestelling van chronische nierinsufficiëntie. De studie concludeert dat het toevoegen van een ACR-bepaling bij patiënten met diabetes kosteneffectief is, vooral wanneer dit gebeurt in de vroegere stadia van chronische nierinsufficiëntie.

**Besluit:** de richtlijnontwikkelingsgroep is van mening dat een herhaalde ACR-bepaling aangewezen is voor een accurate diagnosestelling en verdere opvolging van de patiënt, en formuleert op basis van indirect bewijs aangeleverd door de richtlijnen van NHG, KDIGO en NICE een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## 4.4 Welke labotests zijn nodig (gepast/aangewezen) bij de opvolging van chronische nierinsufficiëntie, en met welke frequentie?

Bij de opvolging van patiënten met chronische nierinsufficiëntie is het belangrijk om de nierfunctie nauwgezet te monitoren en tegelijk alert te blijven voor mogelijke complicaties ten gevolge van de chronische nierinsufficiëntie, zoals anemie en 'bone and mineral disorders of chronic kidney disease' (BMD-CKD).

BMD-CKD komt voor bij 50 à 80% bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Het is een complex syndroom, gekenmerkt door verstoorde calcium-, fosfaat-, parathyroïdhormoon- en/of vitamine D-waarden. Epidemiologisch onderzoek wijst op een associatie tussen BMD-CKD en verhoogd risico op fracturen en cardiovasculaire mortaliteit.

### Consensus

Bepaal minstens jaarlijks de eGFR (op basis van serum creatinine) en albumine-creatinineratio (ACR) op een staal eerste ochtendurine; de juiste frequentie is echter afhankelijk van de klinische situatie en het stadium van de chronische nierinsufficiëntie (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

Onderstaande tabel geeft de minimale opvolgfrequentie weer op basis van het stadium van chronische insufficiëntie:

Stadium	eGFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	A1 ACR < 30 mg/g	A2 ACR 30 - 300 mg/g	A3 ACR >300 mg/g
G1	>90	Geen controle	1 x / jaar	2 x / jaar
G2	60-89	Geen controle	1 x / jaar	2 x / jaar
G3a	45-59	1 x / jaar	2 x / jaar	2 - 4 x / jaar
G3b	30-44	2 x / jaar	2 - 4 x / jaar	2 - 4 x / jaar
G4 - G5	<30	In overleg met de nefroloog		

Daarnaast zijn er ook factoren die de opvolgfrequentie kunnen beïnvloeden, zoals:

- de onderliggende oorzaak van de chronische insufficiëntie,
- de snelheid van daling van de eGFR of stijging van de ACR (Let op: de progressie van chronische insufficiëntie verloopt vaak niet lineair),
- de aanwezigheid van andere risicofactoren zoals hartfalen, diabetes of hypertensie,
- wijzigingen in medicatie (RAAS-remmers, diuretica, NSAID's),
- intercurrente aandoeningen, zoals acute nierschade,
- behandelinterventies met mogelijke weerslag op de nierfunctie.

De exacte opvolgfrequentie wordt bijgevolg steeds individueel bepaald.

Voor de bepaling van de ACR bij personen zonder diabetes is momenteel nog geen terugbetaling voorzien. In de nabije toekomst wordt voor de opvolging van chronische nierinsufficiëntie (eGFR <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) en/of bewezen albuminurie echter een terugbetaling verwacht, tot maximaal 3 keer per jaar.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Door de opvolgfrequentie af te stemmen op het stadium van de chronische nierinsufficiëntie en de klinische situatie van de patiënt, kan men de intensiteit van de opvolging verhogen naarmate het risico op complicaties toeneemt. Op die manier worden middelen doelmatig ingezet, worden onnodige controles vermeden en kan men tijdig bijsturen waar nodig.

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling op basis van consensus.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kunnen er verschillen ontstaan in de mate waarin de patiënten de aanbeveling opvolgen, afhankelijk van hun gezondheidsgeletterdheid. Een eerstelijnspraktijk kan deze verschillen ondervangen door de patiënt goed te informeren en te begeleiden.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een eGFR-bepaling is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij. Een ACR-bepaling is daarentegen iets duurder voor de patiënt en wordt momenteel niet terugbetaald bij niet-diabetici (zie praktisch advies). Voor de meest actuele terugbetalingsvoorwaarden: raadpleeg de webtoepassing 'Nomensoft' van het RIZIV.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kunnen er verschillen ontstaan in de mate waarin de patiënten de aanbeveling opvolgen, mede afhankelijk van hun gezondheidsgeletterdheid. De eerstelijnspraktijk kan deze variaties opvangen door de patiënt goed te informeren en begeleiden.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kan de patiënt een hogere belasting ervaren. We verwachten echter geen grote problemen met de aanvaarding van de aanbeveling, op voorwaarde dat de zorgverlener in de eerste lijn de patiënt duidelijk informeert.

We verwachten evenmin problemen aan de kant van de zorgverlener met de aanvaarding van de aanbeveling.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De interventies behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk.

## Rationale

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van NHG (39), NICE en KDIGO (26).

De adviezen over de opvolgfrequentie variëren tussen de richtlijnen, met de grootste verschillen vanaf chronische nierinsufficiëntie stadium G4.

De richtlijnontwikkelingsgroep besliste, rekening houdend met de frequenties voorgesteld door NHG, NICE en KDIGO, om een minimale opvolgfrequentie te bepalen voor de stadia G1 tot en met G3b (zie tabel *Praktische info*) omdat deze stadia voornamelijk in de eerste lijn worden opgevolgd. Deze minimale opvolgfrequentie kan steeds worden verhoogd op basis van individuele patiëntfactoren (zie *Praktische info*).

Voor de stadia G4 en G5 is specialistische zorg aangewezen. De exacte opvolgfrequentie wordt bepaald door de nefroloog, afgestemd op de klinische situatie van de patiënt.

**Besluit:** zowel eGFR als ACR zijn nodig om het stadium van de chronische nierinsufficiëntie te bepalen en wijzigingen hierin te monitoren. We formuleren een aanbeveling op basis van consensus om, ongeacht het stadium, personen met chronische nierinsufficiëntie minstens jaarlijks op te volgen met een bepaling van eGFR en ACR. De richtlijnontwikkelingsgroep kwam eveneens tot consensus dat de juiste frequentie afhankelijk is van de klinische situatie en het stadium van chronische nierinsufficiëntie.

### Practice Statement

Bepaal minstens jaarlijks het hemoglobinegehalte in het bloed vanaf stadium G3 om te screenen op renale anemie (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

## Praktisch advies

Vanaf stadium G3 wordt minstens jaarlijks een bloedname aanbevolen om het hemoglobinegehalte te bepalen. Vanaf stadium G4 is dat tweemaal per jaar.

Voor de frequentie van de hemoglobinebepalingen bij eindstadium nierfalen volgt men het advies van de tweede lijn.

Deze screeningsfrequenties gelden voor personen zonder gekende renale anemie. Bij anemie waarvoor een behandeling wordt opgestart, is een aangepaste opvolgfrequentie aangewezen om onder- en overbehandeling te voorkomen. Dat gebeurt in overleg met de tweede lijn.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het risico op renale anemie neemt toe naarmate de nierfunctie verder achteruitgaat, met een versnelde toename vanaf stadium G3-4.

De KDIGO-richtlijn raadt minstens jaarlijks een bloedname aan vanaf stadium G3 om renale anemie op te volgen. Prevalentiecijfers van anemie in Italië (28% voor G3a en 45% voor G3b) ondersteunen dit.

Twee meta-analyses bevestigen deze trend.

Een verhoogde screeningsfrequentie naarmate het stadium van chronische nierinsufficiëntie vordert, laat toe om de diagnose van renale anemie tijdig te stellen en complicaties, zoals ernstige vermoeidheid en een cardiovasculaire aandoening, te voorkomen. Een tijdige behandeling van renale anemie draagt bij aan een betere levenskwaliteit van de patiënt en vermindert morbiditeit en mortaliteit.

### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling op basis van indirect bewijs (KDIGO-richtlijn (25) en de studies van Taderegew et al. (79) en Shiferaw et al. (80)).

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Personen met chronische nierinsufficiëntie worden frequenter opgevolgd naarmate het stadium van de aandoening vordert. We verwachten niet dat de waarden en voorkeuren met betrekking tot de bijkomende bepaling van hemoglobine tijdens de opvolgmomenten sterk zullen verschillen.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een hemoglobinebepaling is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kunnen er verschillen ontstaan in de mate waarin patiënten de aanbeveling opvolgen, mede afhankelijk van hun gezondheidsgeletterdheid. Een eerstelijnspraktijk kan deze verschillen opvangen door de patiënt goed te informeren en begeleiden.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kan de patiënt een hogere belasting ervaren. We verwachten echter geen grote problemen met de aanvaarding van de aanbeveling, op voorwaarde dat zorgverlener in de eerste lijn de patiënt duidelijk informeert.

We verwachten evenmin problemen aan de kant van de zorgverlener met de aanvaarding van de aanbeveling.

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De interventies behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk.

### Rationale

Deze aanbeveling is gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek, aangevuld met gegevens uit de internationale richtlijnen.

Bij de afweging vanaf welk stadium screening op renale anemie aangewezen is, werd rekening gehouden met de prevalentiegegevens uit Italië (vergelijkbare context) vermeld in de KDIGO-richtlijn, nl. 28,2% bij stadium G3a, 44,6% bij G3b, 63,1% bij G4 en 78,9% bij G5.

Wij identificeerden 2 relevante meta-analyses:

- Taderegew et al. (40) tonen aan dat patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium G4–G5 vijf keer meer kans hebben om anemie te ontwikkelen dan patiënten met stadium G1–G3.
- Shiferaw et al. (41) rapporteren dat patiënten met eindstadium nierfalen dertien keer meer kans hebben op anemie dan patiënten met stadium G1.

In de beschikbare studies werd het stadium van chronische nierinsufficiëntie bepaald op basis van eGFR, en niet op basis van ACR. Nochtans lijkt proteïnurie ook een onafhankelijke risicofactor voor anemie. Uit de meta-analyse van Shiferaw et al. (41) blijkt dat patiënten met 3+ proteïnurie 3,57 keer meer kans hebben om anemie te ontwikkelen dan patiënten zonder proteïnurie.

De KDIGO-richtlijn adviseert, op basis van consensus, minstens jaarlijks een bloedname vanaf stadium G3, om de 2 jaar vanaf stadium G4 en om de 3 maanden bij eindstadium nierfalen.

**Besluit:** aangezien anemie reeds relatief frequent voorkomt vanaf stadium G3 en het risico toeneemt in de verdere stadia, besliste de richtlijnontwikkelingsgroep om de richtlijn van KDIGO te volgen, en screening op renale anemie al aan te bevelen vanaf stadium G3. Het beschikbare bewijs is indirect. Daarom formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## Consensus

Bepaal vanaf stadium G4 serum calcium, fosfaat en parathyroïd hormoon (PTH) (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

De in de aanbeveling vermelde labobepalingen zijn niet exhaustief. Zo kan het bijvoorbeeld zinvol zijn om bijkomend vitamine D te bepalen ter ondersteuning van de interpretatie van een afwijkende calcium- of PTH-waarde.

Vanaf stadium G4 van chronische nierinsufficiëntie kan de tweede lijn de huisarts adviseren bij de keuze van de labobepalingen. Een zinvolle herhaalfrequentie in dit stadium is:

- voor calcium en fosfaat: om de 3 tot 6 maanden;
- voor PTH: om de 6 tot 12 maanden.

In stadium G5 wordt de herhaalfrequentie afgestemd op het advies van de nefroloog.

Bij de opvolging van PTH-waarden is het belangrijker om de evolutie in de tijd te beoordelen dan om te focussen op één enkele absolute meting (31).

### Van bewijs naar aanbeveling

## Gewenste en ongewenste effecten

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van KDIGO (25) en NICE (24). Monitoring van calcium, fosfaat en PTH bij gevorderde chronische nierinsufficiëntie heeft als doel metabole complicaties tijdig te detecteren en te behandelen. Hoewel de huidige literatuur geen overtuigend bewijs levert voor de voordelen van de behandeling van metabole

complicaties op harde klinische uitkomsten, is er in de richtlijnen consensus om deze biochemische parameters op te volgen.

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling op basis van consensus.

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

Personen met chronische nierinsufficiëntie worden frequenter opgevolgd naarmate het stadium van de aandoening vordert. We verwachten niet dat de waarden en voorkeuren met betrekking tot het bijkomend bepalen van calcium, fosfaat en PTH tijdens de opvolgmomenten sterk zullen verschillen.

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van de aanbevolen labobepalingen is beperkt, voor zowel patiënt als maatschappij.

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kunnen er verschillen ontstaan in de mate waarin patiënten de aanbeveling opvolgen, mede afhankelijk van hun gezondheidsgeletterdheid. Een eerstelijnspraktijk kan deze verschillen opvangen door de patiënt goed te informeren en begeleiden.

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Naarmate de opvolgfrequentie toeneemt, kan de patiënt een hogere belasting ervaren. We verwachten echter geen grote problemen met de aanvaarding van de aanbeveling, op voorwaarde dat de zorgverlener in de eerste lijn de patiënt duidelijk informeert.

We verwachten evenmin problemen aan de kant van de zorgverlener met de aanvaarding van de aanbeveling.

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De interventies behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk.

**Rationale**

De aanbevelingen in de internationale richtlijnen verschillen voor de labobepalingen bij metabole complicaties van chronische nierinsufficiëntie:

- Zo beveelt de richtlijn van KDIGO (31) aan om serum calcium, fosfaat, parathyroidhormoon (PTH) en alkalische fosfatase te bepalen vanaf chronische nierinsufficiëntie stadium G3a.
- De NICE-richtlijn (30) beperkt zich tot calcium, fosfaat en PTH vanaf stadium G4.
- De NHG-Standaard (37) stelt dat, gezien de lage prevalentie van klinisch relevante metabole afwijkingen bij eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, er geen routinematige labobepalingen nodig zijn in de eerste lijn. Alleen in uitzonderlijke gevallen van patiënten met eindstadium nierfalen die niet in de tweede lijn worden opgevolgd, kan aanvullend serumfosfaat, kalium en calcium worden gemeten. Het NHG raadt het meten van PTH in deze context niet aan.

Ons literatuuronderzoek bracht geen eenduidige verbanden aan het licht tussen biochemische parameters en klinische uitkomsten. De zekerheid van het bewijs voor het voordeel van behandeling van deze afwijkingen is bovendien laag en tegenstrijdig: enkele studies vinden geen effect op harde eindpunten (42),(43),(44),(45),(46), andere rapporteren een beperkt effect, zij het met zwak bewijs (47).

**Besluit:** gezien de bestaande inconsistenties en de uiteenlopende aanbevelingen in internationale richtlijnen formuleren we een aanbeveling op basis van consensus, om bij metabole complicaties vanaf chronische nierinsufficiëntie stadium G4 calcium, fosfaat en PTH te bepalen.



## 5. Seksueel overdraagbare infecties (soi)

### 5.1 Wie screenen op welke soi's?

#### 5.1.1 Algemene bevolking

##### Practice Statement

Screen bij ongerustheid na een seksueel contact tussen sekspartners die niet behoren tot een specifieke groep (zie sectie 5.1.2.) op chlamydia en gonorrhoe 2 weken na het risicocontact (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- Vraag bij seksgerelateerde vragen of zwangerschap naar een seksueel risicocontact bij personen tot 29 jaar (**aanbeveling op basis van goede praktijk**);
- Screen op hepatitis B bij ongekende immuniteit (**aanbeveling op basis van consensus**).

##### Praktisch advies

Door pas 2 weken na het risicocontact te screenen vermijdt men vals-negatieven dens de 'windowperiode', i.e. de periode tussen besmetting en detecteerbaarheid van de infectie.

*Neisseria gonorrhoeae* (NG) en *Chlamydia trachomatis* (CT) komen in België voornamelijk voor in de leeftijdsgroep 20 tot 29 jaar (18/3/2024, sciensano). Daarom wordt een risicoanamnese bij seksgerelateerde vragen (bijv. verzoek om anticonceptie) (48) of bij zwangerschap in deze leeftijdsgroep aanbevolen (49).

Noteer immuniteit voor hepatitis B in het medisch dossier om onnodige hertesting te vermijden.

##### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

De systematische review van Pillay et al. (2021) vond geen klinisch relevant of statistisch significant voordeel van universele of opportunistische screening op CT bij personen van 16 tot 29 jaar op de incidentie van PID, ectopische zwangerschap of transmissie van CT (39). Deze resultaten onderbouwen indirect de aanbeveling om screening te beperken tot situaties waarin sprake is van verhoogde bezorgdheid na seksueel contact.

##### Kwaliteit van bewijs

Deze aanbeveling is gebaseerd op indirect bewijs afkomstig van richtlijnen van goede kwaliteit (37),(38),(40), epidemiologische gegevens en 2 systematische reviews (39),(41).

##### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Uit onderzoek naar voorkeuren van patiënten blijkt dat de potentiële baten van screening zwaarder doorwegen dan de mogelijke nadelen (39),(124).

##### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

NHG (37) en KCE (38) voerden in het kader van hun richtlijnen geen formele kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses uit. Te veel testen bij patiënten met een laag risico verhoogt de kosten voor labotests, terwijl te weinig testen de kosten veroorzaakt door transmissie of complicaties van infecties. Volgens de systematische review van Yao et al. (2023) (125) zou screening op CT bij personen tussen 15 en 24 jaar mogelijk kosteneffectief zijn. De kostprijs voor een chlamydia- en gonorrhoeetest ligt een stuk hoger dan voor een HBs-antilichamentest en een HBsAg-test ([NomenSoft - RIZIV](#)).

## Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De test is financieel toegankelijk voor het merendeel van de bevolking (RIZIV voorziet terugbetaling). We vonden geen studies naar hulpzoekgedrag na seksueel risicocontact in uiteenlopende culturen, waardoor sommige groepen mogelijk minder goed worden bereikt.

## Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen grote verschillen in aanvaardbaarheid van de aanbevolen interventie.

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De test is beschikbaar in elk laboratorium en de te testen groep is beperkt. We verwachten geen grote verschillen in haalbaarheid van de aanbevolen interventie.

## Rationale

Deze aanbeveling kwam tot stand via de ADAPTE-methodologie. De richtlijnen KCE (49) en NHG (48) bevelen screening op chlamydia en gonorrhoe aan na een seksueel risicocontact, en liggen daarmee in lijn met de richtlijn van Domus medica (50): "Screen naar chlamydia en gonorrhoe bij heteroseksuele mannen en vrouwen zonder klachten, maar die ongerust zijn na een seksueel contact."

## Epidemiologie in België

Net als in andere Europese landen stijgt het aantal diagnoses van soi's in België. Uit het laatste beschikbare rapport (18/3/2024, sciensano) blijkt chlamydia nog steeds de meest voorkomende soi, vooral bij vrouwen. Bij mannen werd in 2023 voor het eerst meer gonorrhoe dan chlamydia gediagnosticeerd. Sinds 2019 neemt het aantal gevallen van gonorrhoe sterker toe dan chlamydia en syfilis (51).

### • Chlamydia

In België (2023) werd chlamydia voornamelijk vastgesteld in de leeftijdsgroep tussen 20 en 24 jaar (22% bij mannen en 36% bij vrouwen) en in de leeftijdsgroep van 25 tot 29 jaar (20% zowel bij mannen als vrouwen). Het aantal diagnoses van chlamydia werd geschat op 195/100.000 vrouwen (stijging van 15% sinds 2019) en 176/100 000 mannen (stijging van 31% sinds 2019) (18/3/2024, sciensano).

### • Gonorrhoe

In België (2023) werd gonorrhoe bij mannen voornamelijk vastgesteld in de leeftijdsgroep van 25 tot 34 jaar (39 %) en bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 20 tot 29 jaar. Het aantal diagnoses van gonorrhoe werd geschat op 187/100 000 mannen (stijging van 93% sinds 2019) en 54/100 000 vrouwen (stijging van 145% sinds 2019) (18/3/2024, sciensano).

## Doelgroep screening: personen tot 29 jaar

De richtlijn van NHG beveelt een proactieve houding aan met een laagdrempelige risicoanamnese bij jongeren <25 jaar (48). De richtlijn van KCE adviseert om risicogedrag (2 of meer seriële monogame relaties) na te vragen bij adolescenten en jongvolwassenen tot 29 jaar die onbeschermde orale, anale of vaginale seks hebben of dit overwegen (49),(52).

De systematische review van Pillay et al. (2021) vond geen klinisch relevant effect van een populatiescreening of opportunistische screening op *Chlamydia trachomatis* (CT) bij 16- tot 29-jarigen op de incidentie van Pelvic Inflammatory Disease (PID), ectopische zwangerschap, infertiliteit of CT-transmissie (lage zekerheid van bewijs) (53).

Populatiescreening op CT en *Neisseria gonorrhoeae* (NG) had geen relevant effect op de prevalentie van epididymitis (54) .

Bovenstaande ondersteunt de huidige aanbeveling om bij personen tot 29 jaar screening alleen aan te bieden op basis van een risicoanamnese.

## Hepatitis B

De soa-tool van het KCE (49) raadt screening op hepatitis B aan bij een ongekende immunstatus voor hepatitis B. Op basis daarvan kan men personen zonder immuniteit met seksueel risicogedrag opsporen en vaccineren. De kostprijs voor de screeningstests is relatief laag. Bovendien kan de persoon, eens antilichamen zijn aangetoond zonder HBsAG, als immuun worden beschouwd.

De incidentie van hepatitis B daalt niet. Toch zien we een duidelijk effect van de systematische vaccinatie die in 1999 werd ingevoerd, namelijk een daling van het aandeel 25- tot 34-jarigen (22%) onder de nieuw gediagnosticeerde gevallen (2.448 gevallen gerapporteerd in 2023 door 34 peillaboratoria). Van de 144 gevallen van acute hepatitis B die tussen 2017 en 2023 werden gemeld, werd de overdrachtswijze geregistreerd voor 33 personen. Bij 28 personen (85%) gebeurde de overdracht waarschijnlijk via seksueel contact, 1 via iv- druggebruik en/of seksueel

contact, 1 door nauw contact zonder seksuele handelingen en 1 door een prikaccident (sciensano, 2023). Seksueel contact lijkt de meest prevalente wijze van overdracht van hepatitis B.

Omdat vaccinatie niet altijd leidt tot blijvende immuniteit tegen hepatitis B, is een eenmalige screening bij personen met ongekende immuniteitsstatus gerechtvaardigd.

**Besluit:** Op basis van de geselecteerde richtlijnen (48),(49) en de Belgische epidemiologische gegevens bevelen we screening op gonorrhoe en chlamydia aan bij personen die ongerust zijn na seksueel contact. We spreken voortaan van 'sekspartners die niet behoren tot een specifieke groep' in plaats van 'heteroseksuele mannen en vrouwen'. De specifieke groepen worden afzonderlijk besproken (zie sectie 51.2). Daarnaast bevelen we op basis van indirect bewijs en epidemiologische gegevens een proactieve houding aan met een laagdrempelige risicoanamnese bij personen tot 29 jaar, met aanbieden van screening op gonorrhoe en chlamydia bij positieve anamnese.

De aanbeveling om te screenen op hepatitis B bij ongekende immuniteit is gebaseerd op epidemiologische gegevens, de soa-tool van KCE (49) en informele consensus binnen de richtlijnontwikkelingsgroep.

## 5.1.2 Specifieke groepen

### Practice Statement

- Screen bij ongerustheid na een seksueel contact tussen partners van wie één of beide behoren tot een specifieke groep op chlamydia, gonorrhoe, hepatitis B (bij ongekende immuniteit), syfilis en hiv (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).
- De specifieke groepen zijn (**aanbeveling op basis van consensus**):
  - verschillende sekspartners,
  - meerdere sekspartners in een korte periode,
  - sekspartners in anonieme omgevingen,
  - een diagnose van een soi in het afgelopen jaar,
  - mannen die seks hebben met mannen (MSM),
  - gebruiker van hiv-profylaxe,
  - sekswerkers en hun cliënten,
  - rondreizende bevolkingsgroepen of personen afkomstig van of reizend naar een soi-endemisch gebied,
  - druggebruikers die materiaal delen,
  - zwangerschap.

### Praktisch advies

De specifieke groepen personen bij wie een aanvullende test op syfilis en hiv wordt aanbevolen, is richtinggevend. Anamnese en overleg tussen de zorgverlener en de patiënt blijft nodig om de teststrategie af te stemmen op het individuele risico.

Zie WHO kaarten voor de soi-endemische gebieden, voor syfilis en hiv.

Zwangere vrouwen behoren tot de specifieke groep waarvoor een uitgebreidere screening na een seksueel risicocontact aangewezen is. Een tijdige diagnose van syfilis of hiv is in het belang van de moeder en het ongeboren kind.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het bijkomend screenen van specifieke groepen op syfilis, hiv en hepatitis C biedt aanzienlijke voordelen, waaronder het voorkomen van complicaties door tijdige behandeling en het beperken van verdere verspreiding. Tegelijkertijd is het essentieel om ook de potentiële nadelen in overweging te nemen, zoals psychologische belasting, risico op stigmatisering en de financiële implicaties.

#### Kwaliteit van bewijs

Deze aanbeveling is gebaseerd op indirect bewijs afkomstig uit richtlijnen van goede kwaliteit (37),(38) aangevuld met lokale (sciensano) en internationale (recente systematische reviews) epidemiologische gegevens. De keuze van de aanvullende tests, hiv en syfilis, is voldoende onderbouwd door dit indirect bewijs en epidemiologische gegevens. De specifieke groepen waarvoor deze aanvullende tests zijn aangewezen, werden bepaald op basis van formele consensus (Delphi-procedure), ondersteund door epidemiologische gegevens.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen grote verschillen in voorkeuren en waarden van patiënten met betrekking tot deze aanbeveling.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Treponema-antilichamen en een gecombineerde hiv 1+2 antigeen/antilichaamtest zijn niet duur (NomenSoft - RIZIV) en zijn via elk laboratorium beschikbaar.

### Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De screening is goed toegankelijk voor alle risicogroepen en verloopt doorgaans zonder aanzienlijke belemmeringen. Bij het voorstellen van tests kunnen sommige specifieke groepen zich echter geïsoleerd voelen. Daarom is een grondige anamnese, met aandacht voor eerdere tests en de risico's, belangrijk.

### Aanvaardbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De specifieke groep is gebaseerd op lokale epidemiologische gegevens en consensus. Er gebeurde een afweging in verband met de impact van een infectie, bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap. Het aanvragen van tests moet steeds gebeuren in overleg met de patiënt. Het voorstellen van uitgebreide testing kan voor sommige personen als stigmatiserend aanvoelen, zeker wanneer dit verband houdt met afkomst of seksuele oriëntatie.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De tests zijn beschikbaar in elk laboratorium. We verwachten geen grote verschillen in haalbaarheid van de aanbevolen interventie.

## Rationale

De aanbevelingen kwamen tot stand via de ADAPTE-methodologie. De onderbouwing is afkomstig uit de richtlijnen van NHG, KCE en Domus Medica, aangevuld met lokale (sciensano) en internationale (recente systematische reviews) epidemiologische gegevens.

- De keuze van aanvullende tests, namelijk voor hiv en syfilis bij een specifieke groep is onderbouwd door indirect bewijs en epidemiologische gegevens.
- De specifieke groepen waarvoor aanvullende tests op syfilis en hiv aangewezen zijn, werden bepaald op basis van formele consensus (Delphi-procedure), ondersteund door epidemiologische gegevens.

## Epidemiologie in België

In 2023 werden in België 665 nieuwe diagnoses van hiv gesteld (stijging van 13% in vergelijking met 2022) bij volgende nationaliteiten: 249 personen (37%) Belgisch; 177 (27%) Subsaharaans Afrikaans; 122 (18%) hadden een andere Europese nationaliteit; 64 (10%) waren afkomstig uit Latijns-Amerika, 31 (5%) uit Azië en 23 (3%) hadden een andere nationaliteit. Van deze personen werd 49% (N=328) geïnfecteerd via heteroseksuele contacten (96% van de vrouwen en 31% van de mannen), 45% (N=297) via MSM, 3% (N=21) via Injecterend druggebruik (IDU), 2% (N=13) via seks bij transgender vrouwen en <1% (N=4) via perinatale overdracht. Zowel bij heteroseksuele mannen en vrouwen (+13%) als bij MSM (+16%) werd een stijging vastgesteld (11/24, sciensano).

Uit de systematische review met meta-analyse van Mann et al. (44) blijkt dat het risico op een hiv-besmetting bij personen met een migratieachtergrond die in Europa wonen even hoog blijft als in hun land van herkomst.

Lokale en internationale epidemiologische gegevens wijzen op een hogere prevalentie van hiv en syfilis (45) bij MSM. Een laagdrempelige screening voor deze soi's bij MSM lijkt daarom aangewezen. Er werd gekozen om de originele formulering (MSM) (46),(37) te behouden in plaats van 'MSM met hoogrisicodrag' (38),(40)

Syfilis treft hoofdzakelijk mannen (106/100.000 in 2019 en 114/100.000 in 2023) met 28% van de in 2023 gestelde diagnoses in de leeftijdsgroep van 30 tot 39 jaar. Bij vrouwen steeg het geschatte aantal diagnoses van 14/100.000 in 2019 naar 18/100.000 in 2023, met 22% in de leeftijdsgroep van 30 tot 34 jaar (18/3/2024, [sciensano](#)).

Zheng et al. (45) stelden in hun systematische review met meta-analyse een globale prevalentie van syfilis voor MSM vast van 7,5% (95%-BI 7,0-8,0%), met 1,9% (1,0-3,1%) in Australië en Nieuw-Zeeland en 10,6% (8,5-12,9%) in Latijns-Amerika en de Caraïben.

### Specifieke groep

De richtlijn van NHG geeft aan om bij personen met  $\geq 3$  sekspartners in de afgelopen 6 maanden bijkomend te screenen op syfilis en hiv. Er zijn weinig epidemiologische gegevens over de relatie tussen het aantal sekspartners en het risico op hiv en syfilis. Voor soi's in het algemeen rapporteerden de huisartsenpeilpraktijken in 2022 en 2023 dat 43% van de patiënten minder dan 3 sekspartners had in de afgelopen 6 maanden ([Sciensano, SOI, 2023](#)). We behouden de algemene formulering van KCE, nl. meerdere sekspartners in een korte periode, zodat de zorgverlener samen met de persoon het risico kan inschatten.

De richtlijn van NHG adviseert om een hiv-test aan te bieden bij zgn. hiv-indicatorziekten (gonorroe, syfilis, hepatitis B en C, herpes zoster, (niet nader verklaarde) recidiverende pneumonie, onverklaarde klachten, zoals chronische diarree of gewichtsverlies) (37). Volgens Belgische epidemiologische gegevens (huisartsenpeilpraktijken 2022-2023) had 7% van de 319 geregistreerde soi-diagnosen meer dan één soi: 47% chlamydia, 31% gonorroe, 11% syfilis, 6% genitale wratten en 5% genitale herpes ([Sciensano, SOI, 2023](#)). Deze aanbeveling betreft screening, waarbij we ons beperken tot een diagnose van soi in het afgelopen jaar als indicatie, zoals ook vermeld in de KCE-richtlijn syfilis en gonorroe (40).

Aangezien een persoon met een seksueel risicocontact zwanger kan zijn, nemen we deze indicatie hier op. Volgens de KCE-richtlijn (2015) wordt tijdens de zwangerschap screening aanbevolen op hiv (GRADE1B), syfilis (GRADE 1B) en hepatitis B bij ongekende immunologische status (GRADE 1A) (43).

Tabel: populaties waarvoor NHG (37) en KCE (38),(40) aanvullende tests op hiv en syfilis voorstellen:

NHG (37)	KCE (38),(40)	Domus Medica (46)
MSM	MSM met hoogrisicogedrag	MSM
Sekswerkers en hun cliënten (contact in de afgelopen 6 maanden)	Personen die seks hebben in ruil voor geld of voordelen	Prostitue(e)s
	Druggebruikers die injectie- of inhalatiemateriaal delen	iv-druggebruikers
Personen afkomstig uit een hiv-endemisch gebied.	Personen met een migratieachtergrond, uit een rondreizende populatie of reizigers	Patiënten uit gebieden waar hiv of hepatitis B endemisch is
Personen met veel wisselende seksuele contacten ( $\geq 3$ in de afgelopen 6 maanden)	Heteroseksuele personen met onbeschermd seksuele contacten in niet-uitsluitend monogame relaties met gelijktijdig meerdere partners, meerdere partners in een korte periode of partners in een anonieme omgeving	

### Volgende zaken werden niet opgenomen:

- **Vraag naar een volledige soi-screening**

Het is aan de zorgverlener en de patiënt om een risico-inschatting te maken, op basis van de herkomst/nationaliteit en het seksueel gedrag van de persoon en diens partner(s), en gezamenlijk te beslissen over het al dan niet uitvoeren van bredere screening. Daarom werd de vraag naar volledige soi-screening niet als aanbeveling opgenomen.

- **Syfilis na een recent miskraam**

Omdat de meeste personen in het begin van de zwangerschap worden getest, een miskraam frequent voorkomt en het hier gaat over een zeer specifieke populatie, besliste de richtlijnontwikkelingsgroep om geen aanbeveling te formuleren voor het testen op syfilis na een miskraam. Bovendien betreft het geen situatie van ongerustheid over een seksueel contact. De KCE-richtlijn (2023) beveelt testen op syfilis en gonorroe aan na een zwangerschapsonderbreking (GRADE 2C) (40). Deze aanbeveling zal worden opgenomen in de richtlijnen voor zwangerschapsovervolgving.

**Besluit:** er zijn meer gedetailleerde epidemiologische gegevens nodig om de 'specifieke groep' van personen te identificeren bij wie een uitgebreidere soi-screening aangewezen is. Onze aanbeveling stoelt nu op de beschikbare epidemiologische gegevens, indirect bewijs en formele consensus.

Voor syfilis en hiv is er voldoende indirect bewijs om testing aan te bevelen bij specifieke risicogroepen in België. We bevelen geen algemene screening bij elk risicocontact aan wegens de lage lokale incidentie en prevalentie.

## Practice Statement

- Screen bij ongerustheid na een seksueel contact bijkomend op hepatitis C bij personen met hiv, (iv of nasale) druggebruikers die materiaal delen, (ex-)gedetineerden, daklozen en migranten uit **endemische gebieden (aanbeveling op basis van goede praktijk)**.
- Screen bij aanhoudend risicogedrag elke 6 tot 12 maanden op hepatitis C (**aanbeveling op basis van consensus**).

## Praktisch advies

Hepatitis C wordt zelden overgedragen via seksueel contact, behalve wanneer seksuele handelingen leiden tot slijmvliesbeschadiging en bloedcontact (48).

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het bijkomend screenen op hepatitis C biedt aanzienlijke voordelen, waaronder het voorkomen van complicaties door tijdige behandeling en het beperken van verdere verspreiding. Tegelijkertijd is het essentieel om ook de potentiële nadelen in overweging te nemen, zoals psychologische belasting, risico op stigmatisering en de financiële implicaties.

### Kwaliteit van bewijs

De aanbeveling met betrekking tot de specifieke risicogroepen is gebaseerd op nationale (Sciensano data, 2025),(151),(152), regionale (47),(152), en globale epidemiologische gegevens (48),(49),(50). De screeningsfrequentie is gebaseerd op formele consensus.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen grote verschillen in voorkeuren en waarden van patiënten met betrekking tot deze aanbeveling.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Hepatitis C-antilichamen zijn niet duur (NomenSoft - RIZIV) en via elk laboratorium beschikbaar.

### Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De screening is goed toegankelijk voor alle risicogroepen en verloopt doorgaans zonder aanzienlijke belemmeringen. Bij het voorstellen van tests kunnen sommige specifieke groepen zich echter geïsoleerd voelen. Daarom is een grondige anamnese, met aandacht voor eerdere tests en de risico's, belangrijk.

### Aanvaardbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De specifieke groep is gebaseerd op lokale epidemiologische gegevens. Voor de frequentie gebeurde een afweging van de voor- en nadelen van vroegtijdige diagnose en behandeling. Het aanvragen van tests moet steeds gebeuren in overleg met de patiënt. Deze test kan voor sommige personen als stigmatiserend aanvoelen.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De tests zijn beschikbaar in elk laboratorium. We verwachten geen grote verschillen in haalbaarheid van de aanbevolen interventie.

## Rationale

Hepatitis C wordt niet behandeld in de geselecteerde richtlijnen. NHG geeft aan dat het risico op overdracht via seksueel contact klein is, behalve wanneer seksuele handelingen leiden tot slijmvliesbeschadiging en bloedcontact, zoals is beschreven bij MSM. Het risico bij MSM neemt vooral toe in geval van co-infectie met rectaal LGV of hiv (48).

De incidentie van hepatitis C in Europa (2023) is laag, met 7,4 gevallen per 100.000 personen. Intraveus (iv) druggebruik is de belangrijkste transmissieroute: 54% van de acute en 68% van de chronische gevallen met een gekende transmissieroute zijn hieraan gerelateerd (55). De prevalentie van hepatitis C in Europa is daarentegen hoog onder personen met hiv (56), gebruikers van hiv-profylaxe (57) en iv-druggebruikers (58).

De mediane prevalentie van chronische hepatitis C (HCV) in België wordt geschat op 0,18%. De prevalentie is laag bij MSM zonder hiv (0,3%) en bij PrEP-gebruikers (0,06%). Busschots et al. (59) stelden bij een opt-in-screening bij 886 gedetineerden in 11 Belgische gevangenissen (2019-2020) een anti-HCV-prevalentie van 5,0% en een actieve infectie van 2,1% vast. Volgens een rapport van het ECDC uit 2016 (60) had 1,8% van de personen afkomstig uit endemische landen in België een chronische hepatitis C-infectie. Hoge prevalenties van actieve hepatitis C worden aangetroffen in bepaalde landen van Azië, Oost-Europa en Afrika (zie kaart). Daarnaast tonen Britse en Spaanse studies (61) dat de prevalentiecijfers van actieve hepatitis C onder dakloze populaties variëren tussen 6 tot 28%, vaak in verband met huidig of vroeger injecterend druggebruik (Sciensano data, 2025).

De KCE-richtlijn (49) beveelt aan om op hepatitis C te screenen in het kader van een soa-screening bij:

- personen afkomstig uit een endemische regio,
- personen die traumatische seksuele praktijken hebben ondergaan,
- personen met positieve hiv-status of die gebruik maken van pre-expositieprofylaxe (PrEP) (49).

Via de link naar [de kaart](#) kan men de mogelijk endemische regio's nagaan. Gezien de lage prevalentie van hepatitis C in België (0,18%) en bij MSM zonder hiv (0,3%) lijkt het niet gerechtvaardigd om te testen op hepatitis C bij personen die vallen onder de vage categorie 'traumatische seksuele praktijken'. Ook bij PrEP-gebruikers is de prevalentie in België bijzonder laag, wat de relevantie van deze aanbeveling in vraag stelt. Daarentegen wijzen de huidige epidemiologische gegevens dat daklozen en (ex)gedetineerden een risicogroep zijn voor hepatitis C.

Screening op hepatitis C wordt aanbevolen voor een beperkte groep. Frequentie screening kan leiden tot vroegtijdige detectie en behandeling, wat de kans op genezing verhoogt. Gezien de lage prevalentie van hepatitis C in het algemeen volstaat jaarlijkse screening doorgaans, ook bij MSM die PrEP gebruiken (57). De frequentie van screening op hepatitis C is gebaseerd op formele consensus (gebrek aan direct of indirect bewijs).

**Besluit:** er zijn voldoende epidemiologische gegevens beschikbaar om, op basis van dit indirect bewijs, screening op hepatitis C aan te bevelen bij specifieke risicogroepen in België. De screeningsfrequentie bij aanhoudend risicogedrag is gebaseerd op consensus.

## 5.1.3 Personen met aanhoudend risicogedrag

### Consensus

Screen op soi bij personen met aanhoudend risicogedrag (**aanbeveling op basis van consensus**):

- elke 6 tot 12 maanden op gonorrhoe en chlamydia,
- elke 3 tot 12 maanden op hiv en syfilis,
- jaarlijks op hepatitis B bij weigering van vaccinatie of geen immuniteit na vaccinatie.

### Praktisch advies

Bespreek de mogelijkheid van hiv pre-exposure profylaxe (PrEP) via een hiv-referentiecentrum (49). Praktische informatie over PrEP kan [HIER](#) worden geraadpleegd. Bij MSM onder PrEP\* is jaarlijkse screening op *Neisseria gonorrhoeae* (NG) en *Chlamydia trachomatis* (CT) meestal voldoende.

\* De Belgische nationale Prep aanbevelingen bevelen niet langer routine matige screening voor NG/CT aan bij MSM die PrEP gebruiken <https://breach-hiv.be/uncategorized/belgian-2024-guidance-on-the-use-of-pre-exposure-prophylaxis/>

De screeningsfrequenties zijn richtinggevend en alleen van toepassing bij asymptomatische patiënten. Overleg tussen de zorgverlener en de patiënt blijft nodig om de teststrategie af te stemmen op het individuele risico.

Terugbetaling van een moleculaire test op gonorrhoe en chlamydia gebeurt maximaal twee keer per kalenderjaar (zie <https://www.riziv.fgov.be/nl/nomenclatuur/nomenclatuur-teksten/nomenclatuur-artikel-24>)

Vaccinatie tegen hepatitis B bij aanhoudend risicogedrag en een negatieve anti-HBs zijn aanbevolen (49). Wanneer vaccinatie wordt geweigerd of bij non-responders op de vaccinatie, is verdere screening op hepatitis B belangrijk.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

De meerwaarde van het opsporen van asymptomatisch dragerschap van NG en CT staat ter discussie aangezien deze interventie weinig invloed lijkt te hebben op de algemene prevalentie. Bij MSM die PrEP gebruiken toont onderzoek aan dat de potentiële voordelen van screening, zoals het vermijden van een risico van 1-4% op epididymitis en prostatitis (37), niet opwegen tegen de nadelen, waaronder toenemende antibioticaresistentie. Zo leidt één dosis azitromycine tot een toename van 60,4% van het aantal personen met macrolideresistente orale streptokokken ten opzichte van placebo. Dat effect houdt 6 tot 48 maanden aan in het orale en intestinale microbiom. Daarom wordt bij PrEP-gebruik in deze groep niet meer aanbevolen om elke drie maanden urine-, anale en faryngeale stalen te testen (57),(59).

Bij vrouwen worden de potentiële voordelen van screening hoger ingeschat, hoewel een onbehandelde CT-infectie bij vrouwen meestal zelflimiterend is. Er is een licht verhoogd risico op PID en fertiliteitsproblemen, vooral bij herhaalde infecties en ernstige infecties. Toch blijkt dat deze vrouwen evenveel kans hebben om zwanger te worden als vrouwen zonder CT-infectie in de voorgeschiedenis, maar dat het mogelijk iets langer duurt om zwanger te worden (37).

### Kwaliteit van bewijs

De richtlijnen van NHG en KCE raden herhaalde screening aan bij patiënten die voortdurend risicogedrag vertonen. De screeningsfrequentie is weinig onderbouwd.

Er is geen bewijs van meerwaarde van een screening om de 2 à 3 maanden ten opzichte van een screening om de 4 à 6 maanden om syfilis op te sporen. Het aantal positieve chlamydia- en gonorrhoe-tests was lager bij de screening om de 4 à 6 maanden dan bij screening om de 2 à 3 maanden (58).

### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

In de praktijk ervaren sommige patiënten frequente screening als geruststellend, vooral om hun sekspartners te beschermen. Andere patiënten zijn dan weer gewend aan frequenter testen en kunnen terughoudend zijn bij een lagere screeningsfrequentie. Volgens de systematische review van Pillay et al. (39) lijken de baten van screening in de meeste gevallen groter dan de mogelijke nadelen.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Er zijn geen formele kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses beschikbaar met de betrekking tot screeningsfrequentie.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De beschikbare studies naar screeningsfrequentie bij risicogroepen richten zich voornamelijk op PrEP-gebruikers en MSM. Er zijn weinig studies beschikbaar over de screeningsfrequentie bij andere risicogroepen.

### Aanvaardbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

In sommige hoogrisicogroepen en onder zorgverleners maakt frequente screening op asymptomatische infecties, zoals chlamydia en gonorrhoe, deel uit van de gangbare praktijk. Omdat dit vaak wordt beschouwd als een standaardaspect van de zorg, kunnen wijzigingen in screeningsfrequentie weerstand oproepen bij zowel patiënten als zorgprofessionals. Heldere en transparante communicatie over de voor- en nadelen van frequente screening is daarom essentieel voor de aanvaardbaarheid van aangepaste frequenties.

## Haalbaarheid

### Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Omdat in de meeste eerstelijnssettings slechts een kleine groep patiënten aanhoudend risicogedrag vertoont, zullen de aanbevolen herhalingsfrequenties vermoedelijk slechts een beperkte belasting voor de zorgprofessionals betekenen.

## Rationale

De aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van NHG (48) en KCE (49) die herhaalde screening aanraden bij patiënten die aanhoudend risicogedrag vertonen. In het bijkomend literatuuronderzoek worden enkel studies gevonden die screeningsfrequentie onderzoeken bij specifieke groepen zoals MSM onder PrEP. Omwille van onvoldoende onderbouwing uit de literatuur werd voor de screeningsfrequenties consensus bereikt via een formele Delphi-consensus procedure.

- De NHG-richtlijn raadt regelmatige testing op chlamydia, gonorrhoe, syfilis, hiv en hepatitis B aan bij patiënten met risicogedrag (veel wisselende seksuele contacten, MSM) of een risicoberoep (sekswerkers):
  - MSM: 1-2 keer per jaar,
  - patiënten met veel wisselende partners: 1-2 keer per jaar,
  - sekswerkers: 2-4 keer per jaar.
- De soa-tool van KCE tool raadt screening aan bij aanhoudend risicogedrag en maakt een onderscheid tussen:
  - adolescenten en jongvolwassenen of heteroseksuele personen: screening alleen op gonorrhoe en chlamydia om de 3 tot 12 maanden;
  - MSM of personen met betalende seksuele contacten: screening op gonorrhoe, chlamydia, syfilis en hiv om de 3 tot 12 maanden.

De anamnese bij personen met frequent wisselende partners is meestal onvolledig omdat er geen informatie beschikbaar is over de verschillende partners. Het is niet gerechtvaardigd om contacten tussen adolescenten en heteroseksuelen per definitie als minder risicovol te beschouwen dan die bij MSM. De zorgverlener moet samen met de patiënt een individuele risico-inschatting maken. Tijdens de consensusprocedure werd benadrukt dat het belangrijk is om groepen zoals MSM niet te stigmatiseren. Om die reden maken we in deze aanbeveling geen onderscheid tussen specifieke groepen en de algemene bevolking; de screening is uitsluitend gebaseerd op aanhoudend risicogedrag.

De systematische review met meta-analyse van Kim et al. (62) onderzocht de screeningsfrequentie voor soi bij PrEP-gebruikers op basis van testpositiviteit (aantal positieve tests ten opzichte van het totaal aantal tests). Ze vonden geen significant verschil in de test positiviteit van syfilis tussen screening om de 2 à 3 maanden (0,07; 95%-BI 0,05-0,08) versus screening om de 4 à 6 maanden (0,07; 95%-BI 0,04-0,11). Voor chlamydia en gonorrhoe bleek de testpositiviteit respectievelijk ongeveer 50% en 75% lager in studies die om de 4 à 6 maanden screenden in vergelijking met screening om de 2 à 3 maanden.

Een Belgische studie toonde dat het niet screenen op NG/CT bij MSM onder PrEP niet inferieur was aan een 3-maandelijks screening op 3 anatomische locaties. Wel was screening geassocieerd met een verhoogde antibioticacconsumptie, wat implicaties heeft voor antibioticaresistentie en het intestinale microbioom, zonder dat dit een effect heeft op de prevalentie van NG. Deze bevindingen ondersteunen NG/CT-screening in deze populatie niet (63).

Een systematische review vond geen significant effect op de prevalentie van gonorrhoe en chlamydia bij MSM tussen frequentere screening en jaarlijkse screening (64).

Bij heteroseksuele mannen komen complicaties door chlamydia minder frequent voor. De belangrijkste risico's zijn epididymitis en prostatitis (1-4%) (48). Barker et al. (65) stelden in hun meta-analyse vast dat de aanwezigheid van een andere soi niet consistent leidt tot een verhoogd risico op een hiv-besmetting bij heteroseksuele mannen, behalve voor syfilis (RR 1,77; 95%-BI 1,22-2,58; k = 5). De waarde k = 5 duidt op het in de geïncludeerde studies gevonden aantal effectgrootte-schattingen voor deze uitkomst die gebruikt zijn om de gepoolde RR te berekenen.

Bij MSM tonen de resultaten van de meta-analyse van Malekinejad et al. (66) dat de aanwezigheid van zowel syfilis (RR 2,68; 95%-BI 2,00-3,58; k = 21), gonorrhoe (RR 2,38; 95%-BI 1,56-3,61; k = 11) als chlamydia (RR 1,99; 95%-BI 1,59-2,48; k = 7) gepaard gaat met een duidelijk verhoogd risico op een hiv-infectie. Er werden geen relevante studies gevonden voor *Mycoplasma genitalium* of *Trichomonas*.

Bij vrouwen worden de potentiële voordelen van screening hoger ingeschat, hoewel een onbehandelde chlamydia-infectie bij vrouwen meestal zelflimiterend is. De richtlijn van NHG baseert haar risicobeoordeling bij vrouwen op 2 cohortstudies (48):

- Een retrospectieve cohortstudie (67) bij 11.000 vrouwen die 1 of meerdere chlamydia-infecties hadden doorgemaakt, toonde dat herhaalde en ernstige infecties geassocieerd zijn met een verhoogd risico op PID en extra-uterine zwangerschap.

- Een Nederlandse cohortstudie (68) stelde vast dat een doorgemaakte chlamydia-infectie de kans op zwangerschap niet verminderde, maar het wel iets langer kon duren om zwanger te worden.

Barker et al. (2022) (65) concluderen dat het risico op een hiv-infectie toeneemt bij heteroseksuele vrouwen die besmet zijn met een genitale pathogeen. Het effect was het grootst bij *Mycoplasma genitalium* (RR 3,10; 95%-BI 1,63-5,92; k = 2) (slechts gebaseerd op 2 effectgrootte-uitkomsten (k = 2) en gekenmerkt door een aanzienlijke heterogeniteit) en gonorrhoe (RR 2,81; 95%-BI 2,25-3,50; k = 16). Ook voor syfilis (RR 1,67; 95%-BI 1,23-2,27; k = 17), trichomonas (RR 1,54; 95%-BI 1,31-1,82; k = 17) en chlamydia (RR 1,49; 95%-BI 1,08-2,04; k = 14) werd een statistisch significant verhoogd risico vastgesteld.

Bij hepatitis B wordt bij personen met aanhoudend risicogedrag en negatieve immuniteit in de eerste plaats vaccinatie aanbevolen (49). Indien er geen immuniteit is en vaccinatie wordt geweigerd, is het verdedigbaar om bij aanhoudend risicogedrag jaarlijks te screenen op hepatitis B. Vaker screenen heeft weinig meerwaarde aangezien behandeling in de acute fase niet wordt aanbevolen en 90% van de infecties met hepatitis B spontaan genezen.

**Besluit:** er is weinig bewijs over de optimale screeningsfrequentie voor soi's. Er is alleen direct bewijs beschikbaar voor MSM (64) en voor MSM die PrEP gebruiken (57),(63),(62). Deze resultaten kunnen niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar heteroseksuele contacten of contacten tussen vrouwen. Bij heteroseksuele vrouwen en MSM verhogen infecties met syfilis, NG en CT de vatbaarheid voor hiv (65). Het verband tussen asymptomatische CT, infertiliteit, extra-uterine zwangerschap en PID is minder duidelijk (53). Er zijn studies nodig over de screeningsfrequentie bij vrouwen met hoogrisicogedrag om deze aanbeveling beter te onderbouwen. Door het gebrek aan consistent direct en indirect bewijs werd hiervoor consensus gezocht via een formele Delphi-consensusprocedure.

## 5.1.4 Bij welke soi is screening niet aanbevolen?

### Consensus

Screen niet systematisch op *Trichomonas vaginalis*, herpes-simplexvirus (HSV) of *Mycoplasma genitalium* (aanbeveling op basis van consensus).

### Praktisch advies

In volgende situaties kan het zinvol zijn om te screenen:

- op *Trichomonas vaginalis* in het kader van een preconceptueel consult,
- op *Mycoplasma* en *Trichomonas* bij vrouwen (en mogelijk MSM) met een sterk verhoogd risico op een hiv- besmetting,
- op HSV bij een zwangere vrouw van wie de partner HSV-positief is, met als doel counseling te bieden over preventie van overdracht in geval van serologische discordantie.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

Het opsporen van een asymptomatische infectie met *Trichomonas vaginalis* heeft een mogelijk voordeel op de prevalentie (langdurig dragerschap), maar niet op complicaties, zelfs niet tijdens de zwangerschap, mogelijk wel preconceptieel (37).

De kosten-batenbalans voor screening op HSV is eerder negatief. Een vals-positieve test in populaties met een lage HSV-2-prevalentie kan psychosociale schade veroorzaken. De diagnose is overigens klinisch en het voordeel van preventieve medicatie op relevante uitkomstmaten is onduidelijk.

Voor *Mycoplasma genitalium* (MG) is er geen overtuigend bewijs dat opsporing en behandeling complicaties, zoals PID of vruchtbaarheid, voorkomen. Bij vrouwen zou MG de kans op een hiv-infectie kunnen verhogen, voor mannen werden geen studies gevonden. Gezien de mogelijkheid tot spontane genezing en de lage hiv-prevalentie in België, wegen de kosten van screening en het verhoogde antibioticagebruik, met risico op resistentie, niet op tegen een licht verhoogde kans op een hiv-infectie.

#### Kwaliteit van bewijs

De aanbevelingen van de NHG (37) stelen op indirect bewijs. Een recente systematische review van Asher et al. (96) bevestigt de door NHG aangegeven zeer beperkte plaats van HSV-serologie. We vonden geen direct bewijs uit studies die screenen versus niet screenen onderzochten en stootten op een beperkt aantal epidemiologische gegevens. Door de beperkte onderbouwing was aanvullende consensusvorming nodig.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De screening gebeurt bij personen zonder symptomen. Er zijn geen nadelen verbonden aan niet screenen. Wanneer een persoon vraagt naar screening voor deze soi's, kan de zorgprofessional ingaan op de redenen waarom screening niet wordt aanbevolen.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kostprijs van een screeningstest op *Mycoplasma genitalium* is aanzienlijk. Een positieve diagnose vraagt om een behandeling met antibiotica, waardoor de resistentie kan toenemen. Dat leidt tot extra kosten en risico's gerelateerd aan antibioticaresistentie en de impact op het microbioom.

Voor de terugbetaling van antivirale behandeling voor HSV-2 is geen laboratoriumtest nodig. De serologische tests zijn bovendien weinig betrouwbaar.

De kostprijs van een labotest op *Trichomonas vaginalis* is beperkt. De screening kan ook gebeuren via rechtstreeks onderzoek door een zorgprofessional die hiermee ervaring heeft.

### Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Onderzoek naar het toegenomen risico op een hiv-infectie in subpopulaties met een hoog risico op hiv-besmetting kan in de toekomst aanleiding geven tot een herziening van de aanbeveling voor deze groepen. Daardoor is deze aanbeveling mogelijk minder toepasbaar bij bepaalde subpopulaties met een sterk verhoogd hiv-risico. Dit wordt verder toegelicht in het Praktisch advies.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bij afwezigheid van klachten is het verantwoord om niet op deze infecties te testen, omdat een vroegtijdige diagnose de kans op complicaties vermoedelijk niet vermindert.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het is haalbaar om patiënten niet te testen.

### Rationale

We konden geen studies vinden met voldoende direct en indirect bewijs of epidemiologische gegevens om de aanbeveling te onderbouwen. Deze aanbeveling is bijgevolg gebaseerd op consensus.

De richtlijn van NHG geeft volgende informatie met betrekking tot deze soi's (69):

- *Trichomonas* verloopt vaak asymptomatisch, vooral bij mannen. Asymptomatisch dragerschap kan jaren duren. Bij mannen veroorzaakt het zelden urethritis, bij vrouwen vaginitis (jeuk, irritatie, geelgroene fluor met belletjes, rode vaginawand en cervix met aardbeiaspect). *Trichomonas vaginalis* is geassocieerd met negatieve zwangerschapsuitkomsten, vooral voortijdig breken van de vliezen, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Er is geen bewijs dat behandeling van een trichomonas-infectie tijdens de zwangerschap met metronidazol deze perinatale morbiditeit reduceert. Er werd geen positieve kosten-batenbalans gevonden voor behandeling tijdens de zwangerschap. Screening en behandeling vóór de zwangerschap zou een voordeel kunnen hebben (69).
- HSV: de systematische review van Barker et al. (2022) (70) levert geen nieuwe relevante studies op die de aanbeveling uit 2016 om screening op genitale herpes bij asymptomatische personen te vermijden, wijzigt. De aanbeveling om screening te vermijden, is gebaseerd op het risico van psychosociale schade door vals-positieve testresultaten, veroorzaakt door de beperkte nauwkeurigheid van screeningstests in populaties met een lage HSV-2-prevalentie. Daarnaast is het klinisch voordeel van preventieve antivirale medicatie om de virale uitscheiding te verminderen of de gezondheidsimpact te beperken, onzeker.
- *Mycoplasma genitalium* (MG) verloopt meestal asymptomatisch. Bij mannen is het geassocieerd met urethritis. Bij vrouwen is er een associatie met cervicitis zonder dat een causaal verband is aangetoond. Bij een meerderheid van vrouwen met een asymptomatische *Mycoplasma genitalium*-infectie lijkt de bacterie binnen een jaar vanzelf verdwenen. Gegevens bij mannen zijn niet bekend. Een causaal verband met PID is onzeker en het effect van *Mycoplasma genitalium* op vrouwelijke en mannelijke fertiliteit is niet bekend (69).

Indirect kunnen mycoplasma- en trichomonas-infecties de kans op een hiv-besmetting bij vrouwen wel doen toenemen.

**Besluit:** op basis van het huidige wetenschappelijk bewijs is screening op asymptomatische infecties met *Mycoplasma*, *Trichomonas* of HSV in de meeste gevallen niet kosteneffectief. Dergelijke screening resulteert in een toename van vals-positieve HSV-resultaten en onnodig antibioticagebruik, zonder impact op complicaties of beleid. Uitzonderingen worden vermeld in het Praktisch advies. Wegens het ontbreken van direct en indirect bewijs werd deze aanbeveling gevalideerd via een formele Delphi-consensusprocedure.

## 5.2 Welke labotests zijn nodig om een soi op te sporen (screening en diagnose)?

### 5.2.1 *Chlamydia trachomatis* (CT) en *Neisseria Gonorrhoe* (NG)

#### Sterke aanbeveling

Voer een nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) uit voor screening en diagnose via:

- een vulvovaginale wisser (zelfafname of afname door een zorgverlener) bij (zwangere) vrouwen (**GRADE 1B: sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs**),
- eerstestraalsurine bij mannen (**GRADE 1B: sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs**),
- een anorectale wisser bij mogelijke proctitis of MSM (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

#### Praktisch advies

Bij een test op eerstestraalsurine mag de patiënt minstens 1 uur voor de afname niet plassen (48).

Bij een sterk vermoeden van door NG of CT veroorzaakte faryngitis of conjunctivitis kan eventueel een faryngeaal of conjunctivaal staal worden afgenomen.

Bij staalname op meerdere anatomische afnameplaatsen wordt de verstrekking maximaal 1 keer aangerekend aan het RIZIV.

Een NAAT-test is een overkoepelende benaming voor DNA-amplificatietests, inclusief PCR. PCR amplificeert een specifiek DNA-doelgebied via een thermisch cyclisch proces.

#### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Bij vrouwen is PCR-diagnostiek op een vaginale wisser betrouwbaarder dan PCR op materiaal dat door de huisarts is afgenomen van cervix en urethra, en aanzienlijk betrouwbaarder dan urineonderzoek. De zelfafgenomen vaginale wisser lijkt zelfs iets beter te zijn dan een door de arts afgenomen vaginale wisser. De (zelfafgenomen) vaginale wisser is daarmee de eerste keus voor diagnostiek bij vrouwen.

Bij mannen is onderzoek van eerstestraalsurine even betrouwbaar als de uretrale wisser (37).

##### Kwaliteit van bewijs

Redelijk

Aanbevelingen gebaseerd op direct bewijs afkomstig uit richtlijnen (88),(37),(38),(40) en indirect bewijs uit een door het NHG geselecteerde systematische review (146) en artikel (93) en 2 systematische reviews geselecteerd naar aanleiding van het aanvullende literatuuronderzoek (41),(154).

##### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen grote verschillen in voorkeuren en waarden. Een urinestaal is eenvoudig te verkrijgen en pijnloos. De keuze tussen een zelfafgenomen of een door de zorgverlener afgenomen vaginaal staal kan worden afgestemd op de wensen en voorkeuren van de patiënten.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Er is slechts terugbetaling voorzien voor 1 afname. Indien meerdere wissers gelijktijdig worden afgenomen, kan men overwegen om ze te poolen op 1 afname om de kosten te beperken.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsgelijkheid met deze niet-invasieve testmethode. De mogelijkheid tot zelfafname kan de toegankelijkheid van deze test voor bepaalde groepen vrouwen vergroten.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbevolen interventie. Urinestalen zijn makkelijk te verkrijgen, veroorzaken geen ongemak en zijn daarom te verkiezen boven een urethrale afname.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de haalbaarheid van de aanbevolen interventie. Tests zijn beschikbaar in alle laboratoria en materiaalstalen zijn gemakkelijk te verkrijgen.

## Rationale

Deze aanbevelingen kwamen tot stand via de ADAPTE-methodologie op basis van de richtlijnen van NHG (48), KCE (49),(52) en WOREL (71). Ze bevelen allemaal dezelfde tests aan om te screenen op chlamydia en gonorrhoe.

- Men kan dezelfde wisser of hetzelfde urinestaal gebruiken voor chlamydia en gonorrhoe (71).
- Bij de vrouw:
  - De richtlijn van NHG geeft de voorkeur aan zelfafname (48).
  - De 3 richtlijnen raden een vaginale wisser voor NAAT aan. KCE en WOREL stellen dat NAAT op eerstestraalsurine een gelijkwaardige optie is (49),(71).
- Bij de man:
  - De 3 richtlijnen bevelen een NAAT op eerstestraalsurine aan (48),(49),(71)

## Plaats van staalafname

Aanbevelingen over testen op andere plaatsen (rectaal, faryngeaal) verschillen tussen de richtlijnen:

- De richtlijn van NHG beveelt aanvullend een rectale wisser aan bij mannen met anale klachten en/of MSM. Bij vrouwen wordt multisite-testing niet aanbevolen (48).
- De KCE-richtlijn gonorrhoe en syfilis adviseert om bij mannen en vrouwen (een) NAAT-test(en) op verschillende plaatsen aan te bieden naargelang hun seksueel gedrag (sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie voor urethrale stalen, zeer lage voor anale en faryngeale stalen) (52).
- De WOREL-richtlijn chlamydia geeft als aanbeveling: "Neem, naargelang het seksueel gedrag, een staal af op verschillende anatomische plaatsen. Verstuur deze stalen altijd afzonderlijk naar het laboratorium (GPP)" (71).
- De KCE-tool adviseert om het type staalafname af te stemmen op het seksueel gedrag van de patiënt. Bij vrouwen met seksueel hoogrisicogedrag\* en bij MSM wordt aanbevolen om stalen af te nemen op 3 anatomische locaties (49).

\*seksueel hoogrisicogedrag: personen met migratieachtergrond, rondtrekkende bevolkingsgroepen en reizigers, MSM, personen die tegen betaling of voordelen seksuele handelingen verrichten en druggebruikers die materiaal delen (injectiespuiten en -naalden, materiaal om drugs op te snuiven) (49)

De aanbeveling van NHG (48) strookt nog steeds met het huidige bewijs, en wordt dus behouden, met als uitbreiding proctitisklachten bij vrouwen.

Het NHG onderbouwt zijn aanbeveling met de systematische review van Chandra et al. (2018) die het verband onderzocht tussen anale seks en rectale chlamydia zonder een correlatie te vinden (72). Bijna 70% van de personen met een positieve urogenitale chlamydia-test bleek ook een

positieve rectale test te hebben. Een mogelijke verklaring hiervoor is de anatomische nabijheid tussen het urogenitale en het anale gebied. Op basis van deze review lijkt het niet zinvol om vrouwen te testen op basis van seksueel gedrag. Wel kan rectale afname bij vrouwen met proctitisklachten worden aanbevolen aangezien *Lymphogranuloma venereum* (LGV) zich op die manier kan manifesteren. Zo kan LGV tijdig worden behandeld.

De in het aanvullende literatuuronderzoek gevonden systematische review van Chidiac et al. (2024) (73) bevestigt indirect de NHG-aanbeveling om bij MSM een rectale wisser af te nemen. Deze systematische review rapporteert een stijgende prevalentie van rectale en faryngeale gonorrhoe bij MSM in Europa. De gepoolde prevalentie bij MSM was urogenitaal 0,9% (95%-BI 0,5–1,4%), anorectaal 5,6% (95%-BI 3,6–8,1%) en orofaryngeaal 3,8% (95%-BI 2,5–5,4%).

De NHG-richtlijn (48) en ander onderzoek (74) geven aan dat orale chlamydia spontaan verdwijnt binnen 9 dagen tot 4 weken (50% na 9 dagen) en dat men de rol van orale chlamydia in de overdracht van de infectie in twijfel trekt.

Een studie uitgevoerd in een centrum voor soi in Los Angeles onderzocht 245 mannen en vrouwen tussen 15 en 29 jaar met een recente voorgeschiedenis van orale seks met een partner van het andere geslacht. Van de personen met gonorrhoe, had 28% uitsluitend een faryngeale infectie. Faryngeale gonorrhoe bleek sterk geassocieerd met een hoger aantal orale sekspartners in de afgelopen 3 maanden (adjusted odds ratio [aOR] 5,7; 95%-BI 1,3 tot 25,6) en met de aanwezigheid van urogenitale gonorrhoe (OR 6,2; 95%-BI 2,6-14,3) (54). Deze studie ondersteunt het nut van multiple-sitetesting voor gonorrhoe bij personen met risicovol seksueel gedrag.

**Besluit:** er is voldoende direct bewijs voor urogenitale testing op CT en NG bij mannen en vrouwen op basis van studies die verschillende teststrategieën vergeleken (GRADE werd overgenomen uit de richtlijn van WOREL (2025) (71)). Rectale testing is uitsluitend onderbouwd door indirect bewijs, met name het frequent optreden van geïsoleerde rectale infecties bij MSM (73) en de afwezigheid van een correlatie tussen seksueel gedrag en een positieve test bij vrouwen (72).

#### Practice Statement

Neem bij nood aan een onmiddellijke empirische behandeling of bij een positieve test voor NG een wisser voor kweek en antibiogram voor NG via **(aanbeveling op basis van goede praktijk):**

- een vulvovaginale wisser (zelfafname of afname door een zorgverlener) bij (zwangere) vrouwen,
- een urethrale wisser bij mannen.

#### Praktisch advies

Bij symptomatische patiënten met exudaat en pijnklachten kan een onmiddellijke empirische behandeling aangewezen zijn in plaats van de resultaten van de NAAT af te wachten. Door de aanwezigheid van exudaat is het in deze gevallen doorgaans eenvoudiger om een uretraal staal af te nemen met een wisser. Een kweek laat toe om resistentiepatronen te bepalen, wat de therapiekeuze kan verfijnen en epidemiologische monitoring mogelijk maakt. Het afgenomen materiaal moet binnen 6 uur in het laboratorium worden verwerkt.

Het RIZIV betaalt de isolatie en kweek van *Neisseria gonorrhoeae* 1x/jaar terug.

#### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een nadeel van urethrale wissers is het invasief karakter van de test en het ongemak bij afname voor de patiënt. Toch zijn kweekstalen voor resistentiebepaling en -monitoring uitsluitend mogelijk via deze methode. Bij een klinische infectie is er doorgaans voldoende afscheiding aanwezig, waardoor een oppervlakkige wisser vaak al volstaat om voldoende materiaal af te nemen.

##### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs afkomstig van de richtlijnen van NHG (37) en KCE (40), alsook op epidemiologische gegevens over een toename van antibioticaresistentie van NG.

##### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen belangrijke weerstand op voorwaarde dat de patiënt goed geïnformeerd is over het belang voor een aangepast beleid bij het falen van de behandeling.

---

**Kosten** Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het RIZIV betaalt de isolatie en kweek van *Neisseria gonorrhoeae* 1 keer per jaar terug.

---

**Gelijkheid** Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Bij bepaalde bevolkingsgroepen kan er sprake zijn van een verhoogde weerstand ten aanzien van urethrale wissers.

---

**Aanvaardbaarheid** Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Een test op eerstestraalsurine wordt door patiënten doorgaans beter aanvaard, omdat deze methode niet-invasief en gemakkelijker toegankelijk is.

---

**Haalbaarheid** Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien de huidige richtlijn voor de behandeling van een gonorroe-infectie een intramusculaire injectie met ceftriaxone voorschrijft, zal de patiënt zich hiervoor opnieuw moeten aanbieden op consultatie. Dat moment biedt de gelegenheid om een urethraal staal af te nemen. Wordt voor een andere behandeling gekozen, dan is een bijkomende consultatie nodig om een urethraal staal af te nemen.

### Rationale

De aanbeveling is gebaseerd op de NHG-richtlijn (69) en de KCE-richtlijn (75). Vanwege de mogelijkheid van een multiresistente gonokok bevelen beide richtlijnen bij personen met symptomatische gonorroe aan om, voor de start van een behandeling, een kweek en een antibiogram af te nemen op een urethraal of vaginaal staal (69). Deze urethrale afname is weinig complex bij een duidelijke klinische druipeer, verbetert de epidemiologische opvolging van resistentie en geeft belangrijke informatie bij het falen van een eerste behandeling.

Aangezien de huidige richtlijn voor de behandeling van een gonorroe-infectie een intramusculaire injectie met ceftriaxone voorschrijft, zal de patiënt zich hiervoor opnieuw moeten aanbieden. Tijdens deze consultatie kan een urethrale staalafname plaatsvinden.

---

### Practice Statement

Test bij een positieve anorectale NAAT voor CT op *Lymphogranuloma venerum* (LGV) bij MSM en vrouwen met proctitisklachten (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

### Praktisch advies

Deze test gebeurt door het labo op basis van de plaats van de staalafname en de beschikbare klinische informatie, zoals proctitisklachten bij een vrouw.

### Van bewijs naar aanbeveling

---

**Gewenste en ongewenste effecten** Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een tijdig diagnose van LGV kan een ernstige systemische infectie vermijden. Behalve een langdurige antibioticabehandeling zijn er geen andere nadelen verbonden aan de diagnose.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling op basis van indirect bewijs afkomstig uit richtlijnen (37),(95).

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Er worden geen problemen verwacht op het vlak van voorkeuren en waarden. De test gebeurt immers op reeds afgenomen materiaal. Er is dus geen nieuwe afname nodig.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De richtlijnontwikkelingsgroep is van mening dat deze test moeilijk uit te voeren is en aanzienlijke maatschappelijke kosten meebrengt (genotypering). Het is dus sterk af te raden om het buiten de indicaties van de geraadpleegde richtlijnen toe te passen.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het RIZIV betaalt de test terug. We verwachten geen grote problemen op het vlak van gezondheidsgelijkheid.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het laboratorium voert deze bepaling uit op basis van klinische informatie, de plaats van staalafname en het al dan niet aanwezig zijn van symptomen, zodat de toepassing medisch aanvaardbaar en verantwoord blijft.

### Haalbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De toename van MSM kan de werkdruk voor laboratoria aanzienlijk verhogen en leidt mogelijk tot substantiële kosten voor het RIZIV, wat de haalbaarheid onder druk zet.

## Rationale

De richtlijn van NHG geeft aan dat men bij een positieve rectale chlamydia-test bij MSM, LGV moet uitsluiten (48).

De richtlijn van KCE (76) adviseert om bij een positief anorectaal staal voor chlamydia:

- bij vrouwen alleen te testen op LGV door genotypering (zelfde staal) bij symptomen van proctitis,
- bij mannen een genotypering (zelfde staal) uit te voeren ongeacht of er symptomen zijn.

De WOREL-richtlijn (71) bevestigt deze aanbevelingen nl. om na een positieve anorectale NAAT voor CT altijd een bijkomende test voor LGV uit te voeren:

- bij MSM, ongeacht de symptomatologie of de hiv-status;
- bij vrouwen met proctitisklachten

**Besluit:** LGV kan ernstige systemische infecties veroorzaken, wat het belang van tijdige detectie onderstreept. Hoewel de gebruikte richtlijnen slechts een beperkte indicatie geven voor het uitvoeren van deze test, is het belangrijk om onnodige tests te vermijden, zeker omdat ze complex en duur zijn, met name de genotypering van CT.

### Zwakke aanbeveling

Hertest zo nodig 2 weken na het risicocontact bij een te vroeg afgenomen negatieve test (minder dan 2 weken na het risicocontact) (**GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs**).

## Praktisch advies

Hertest is alleen zinvol bij eenmalige of weinig frequente risicocontacten.

Het RIZIV betaalt de NAAT slechts 2 keer per jaar terug.

### Van bewijs naar aanbeveling

---

#### Gewenste en ongewenste effecten

Klein netto-voordeel, of niet of nauwelijks verschil tussen de interventies

Kort na een risicocontact kan de test nog vals-negatief zijn. Bij een éénmalig risicocontact is het daarom zinvol om de test na 2 weken te herhalen om een infectie met grote zekerheid te kunnen uitsluiten. In geval van aanhoudend risicogedrag zonder klachten is hertesting mogelijk minder zinvol en heeft periodieke screening de voorkeur, mede omdat de NAAT slechts 2 keer per jaar wordt terugbetaald.

---

#### Kwaliteit van bewijs

Redelijk

Aanbeveling gebaseerd op direct bewijs van lage zekerheid.

---

#### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

Bij een risicocontact weegt de zekerheid van een negatieve test waarschijnlijk zwaarder door dan de inspanning om een tweede test te ondergaan.

---

#### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Aangezien het RIZIV een NAAT voor CT en NG slechts 2 keer per jaar terugbetaalt, is het bij een éénmalig risicocontact aangewezen om 2 weken te wachten alvorens te testen, om zo hertesten te vermijden.

---

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsgelijkheid.

---

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Zijn er geen klachten, dan is het zinvol om de patiënt te informeren dat men een infectie pas 2 weken na het risicocontact op een betrouwbare manier kan uitsluiten. Deze aanpak verhoogt de aanvaardbaarheid van de aanbevolen interventie.

---

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Omdat de patiënt een vaginale wisser zelf kan afnemen en eerstestraalsurine zelfstandig kan verzamelen, is het verkrijgen van een tweede staal eenvoudig en goed haalbaar.

### Rationale

De aanbeveling is gebaseerd op de richtlijnen van NHG, KCE en WOREL die zowel voor chlamydia als voor gonorrhoe aanbevelen om bij een negatieve testuitslag de test te herhalen 2 weken na het risicocontact (69),(76). De WOREL-richtlijn formuleert voor chlamydia een zwakke aanbeveling op basis van direct bewijs van lage zekerheid (GRADE 2C) (77). De andere richtlijnen bepalen geen GRADE.

## 5.2.2 Hepatitis B

### Practice Statement

Screen op hepatitis B via een HBsAg en HBsAL-test (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- Bij een positieve HBsAG-test: herhaal de HBsAG-test na 6 maanden om een chronische hepatitis B-infectie te bevestigen en overleg met de tweede lijn voor aanvullende serologische tests.
- Bij een negatieve HBsAG en een negatieve HBsAL-test: herhaal de HBsAG-test 1 maand na het risicocontact en biedt vaccinatie aan.
- Bij een negatieve HBsAG en een positieve HBsAL-test: registreer immuniteit voor hepatitis B in het dossier.

### Praktisch advies

Noteer een bevestigde immuniteit tegen hepatitis B (positieve HBsAL) duidelijk zichtbaar in het GMD van de patiënt om herhaalde testing te vermijden.

Houd er rekening mee dat bij spontane klaring van een hepatitis B-infectie het HBsAg doorgaans verdwijnt na ongeveer 3 maanden, terwijl het HBsAL op dat moment nog negatief kan zijn. Dat fenomeen staat bekend als het 'open-core-window'. Bij vermoeden van een (recent) doorgemaakte acute hepatitis B-infectie kan het daarom zinvol zijn om HBcAL (hepatitis B core-antilichamen) te bepalen (76). HBcAL is een antistof die na ongeveer 5 weken verschijnt en altijd aantoonbaar blijft, ook na klaring van het virus (78).

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De bepaling van HBsAg is belangrijk om een actieve infectie te identificeren. Een HBsAL-bepaling is zinvol om de immuniteitsstatus van de patiënt te bepalen en om verdere testing voor HBsAg in de toekomst te vermijden.

#### Kwaliteit van bewijs

Hoewel de NHG-richtlijn geen expliciete indicatie geeft over de sterkte van het onderliggende bewijs en er geen direct bewijs werd gevonden om deze aanbeveling te onderbouwen, wordt het testen op anti-HBs (HBsAb) aanbevolen op basis van indirect bewijs, aangevuld met informele consensus in de richtlijnontwikkelingsgroep.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen grote verschillen qua voorkeuren en waarden van patiënten met betrekking tot de aanbevolen interventie.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen financiële barrières die de toepassing van de aanbeveling kunnen belemmeren.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen grote verschillen tussen patiëntengroepen op het vlak van gezondheidsgelijkheid bij het toepassen van deze aanbevelingen.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen in verband met de aanvaardbaarheid van deze aanbeveling.

**Haalbaarheid**

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Het bepalen van de immuniteitsstatus is alleen zinvol als de uitslag duidelijk wordt geregistreerd in het GMD.

**Rationale**

Deze aanbeveling werd overgenomen uit de richtlijn van NHG over virushepatitis en andere leveraandoeningen (tabel 4) (79). De richtlijn van NHG over het soa-consult verwijst hiernaar (69).

NHG geeft niet expliciet aan welke test wordt gebruikt voor screening. Deze kan wel indirect worden afgeleid uit de opmerking met betrekking tot screening tijdens de zwangerschap, nl. de huisarts ontvangt bericht van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) wanneer, naar aanleiding van de screening van een zwangere, een positieve HBsAg is gevonden.

Volgens het NHG voert het laboratorium bij een positief HBsAg-resultaat bijkomende serologie uit op onder andere anti-HBc. Dat gebeurt omdat ongeveer 3 maanden na het begin van een hepatitis B-infectie, bij spontane klaring, het HBsAg kan verdwijnen, terwijl het HBsAL op dat moment nog niet detecteerbaar is (de zgn. 'open-core-window'). Het anti-HBc blijft wel positief na het verdwijnen van HBsAg, waardoor alsnog kan worden vastgesteld dat er een besmetting met het hepatitis B-virus heeft plaatsgevonden (76). Het testen op anti-HBc maakt geen deel uit van de aanbeveling voor de initiële screening op soi's. Het wordt pas aanbevolen na een positief HBsAg-resultaat waarbij HBsAL nog negatief is. De plaats van deze test wordt toegelicht bij het Praktisch advies. KCE geeft aan dat bij een positief HBsAg-resultaat een bijkomende serologische controle gebeurt in overleg met de tweede lijn (49).

Bij spontane klaring na een acute hepatitis B-infectie verdwijnt het HBsAG doorgaans tussen 3 en 6 maanden na besmetting uit het lichaam (79). Hertesting 6 maanden na een positief HBsAg-resultaat kan chronische hepatitis B-infecties aan het licht brengen.

Volgens NHG (tabel 3) is HBsAG aantoonbaar vanaf ongeveer 1 maand na besmetting (69). Op basis hiervan adviseren we om bij een initieel negatieve test, na een recent risicocontact bij een persoon zonder immuniteit, na 1 maand opnieuw te testen.

**Besluit:** de bepaling van HBsAL naast HBsAG in het kader van screening naar soi's is gebaseerd op indirect bewijs bevestigd via informele consensus binnen de richtlijnontwikkelingsgroep. Het doel hiervan is het vaststellen van de immuniteit zodat verdere screening in de toekomst kan worden vermeden.

**5.2.3 Syfilis**

## Practice Statement

Screen op syfilis via een serologisch algoritme, met treponema-antilichamen als eerste stap. Herhaal de test 6 weken en 3 maanden na een risicocontact bij een negatief resultaat. Neem bij aanwezigheid van een ulcus een wisser voor NAAT/PCR (**aanbevelingen op basis van goede praktijk**).

**Praktisch advies**

Voor de laboratoriumaanvraag is het belangrijk dat huisartsen 'treponema-antilichamen' of 'syfilisantilichamen' aanduiden op het aanvraagformulier. Zo hoeven ze geen specifieke test te kiezen, wat flexibiliteit biedt bij toekomstige wijzigingen in teststrategie of laboratoriumworkflow op basis van nieuw wetenschappelijk bewijs.

Geef aan het laboratorium steeds volgende klinische informatie mee (52):

- symptomen,
- vermoedelijke infectiestadium,
- eerdere infecties,
- hiv-status,
- seksueel risicogedrag,
- eventuele zwangerschap .

Houd er rekening mee dat treponema-tests levenslang positief kunnen blijven na een eerder doorgemaakte syfilisinfectie (52). Treponema-antilichamen worden detecteerbaar tussen 3 weken tot 3 maanden na besmetting (48). De windowperiode, nl. het interval tussen de besmetting en verschijnen van antilichamen, varieert van 3 tot 6 weken (52). Testen na 6 weken maakt de kans op vals-negatieve resultaten kleiner.

De afname van een wisser voor NAAT/ PCR is specifiek voor genitale ulcera. Wees voorzichtig bij anale of orale ulcera aangezien vals-positieve resultaten mogelijk zijn door kruisreactie met commensale treponema (52).

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Er bestaan verschillende testalgoritmen op basis van treponema- en niet-treponema-tests om syfilis op te sporen, te bevestigen en te stadiëren (primair, secundair, tertiair). De keuze hangt af van de prevalentie van syfilis in de populatie, de laboratoriumworkflow en een eventueel eerder doorgemaakte syfilisinfectie. Bloedname of wisserafname brengt doorgaans geen noemenswaardige nadelen mee, net zoals de diagnose zelf, aangezien syfilis meestal goed te behandelen is.

### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs afkomstig van de richtlijnen van NHG (37) en KCE (40).

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Patiënten geven doorgaans de voorkeur aan directe testing boven uitgestelde testing. Wanneer hen wordt uitgelegd dat syfilis pas 3 maanden na een risicocontact met zekerheid kan worden uitgesloten, stemmen de meeste patiënten waarschijnlijk in met hertesting.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het RIZIV betaalt serologische tests voor syfilis volledig terug.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen verschillen in gezondheidsgelijkheid tussen patiëntengroepen bij het toepassen van deze aanbevelingen.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Artsen moeten weten welke test ze in welke omstandigheden moeten aanvragen, en welke klinische informatie essentieel is voor het laboratorium. Het laboratorium moet beschikken over een duidelijk testalgoritme dat rekening houdt met de aangeleverde klinische informatie. Onze aanbeveling laat de keuze van het algoritme over aan het laboratorium.

### Haalbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Het kan moeilijk zijn om patiënten te motiveren om zich te laten testen op syfilis na 6 weken en opnieuw na 3 maanden. Vermijdt de patiënt ondertussen onbeschermd seksueel contact, dan is het verdedigbaar om alleen te hertesten na 3 maanden.

## Rationale

Deze aanbevelingen stelen op indirect bewijs afkomstig uit de richtlijnen van NHG (48) en KCE (52). Beide richtlijnen bevelen een serologische test aan om de diagnose van syfilis te stellen. Een positieve test wordt bevestigd via een algoritme dat kan verschillen van laboratorium tot laboratorium (GRADE 1A).

## Treponema- en niet-treponema-tests

Omdat zowel treponema- als niet-treponema-tests serologisch zijn, verduidelijken we het gebruik ervan om zorgverleners te ondersteunen bij een correcte aanvraag:

- VDRL en RPR zijn niet-treponema-tests die worden gebruikt om een titer te bepalen. Deze daalt na behandeling en kan negatief worden na 12 tot 24 maanden (48). Let op: bij een laatlatente infectie is een negatieve test mogelijk.
- Treponema-tests (TPPA, TPHA, EIA ...) kunnen levenslang positief blijven, wat de diagnose bemoeilijkt bij iemand die al eerder werd behandeld voor syfilis. In alle andere gevallen zijn treponema-tests de eerste keuze vanwege hun hogere specificiteit (52). Dit helpt om vals-positieve resultaten te vermijden in een setting met een lage prevalentie van syfilis, zoals België.

De richtlijnontwikkelingsgroep benadrukt dat het laboratorium het testalgoritme, na een positieve test, bepaalt. De combinatie van verschillende treponema-tests (IgM en Ig G, TPPA, EIA ...) en niet-treponema-tests (VDRL en RPR) zijn nodig om een infectie te bevestigen, de activiteit van de infectie vast te stellen en het stadium (primair, secundair of tertiair) te bepalen. Klinische informatie is vaak nodig, zeker bij asymptomatische patiënten, om het stadium correct te kunnen inschatten (52). Voor de inhoud van deze klinische informatie (zie *Praktische toelichting*) baseerden we ons op de richtlijn van KCE (52).

### Hertesting na negatieve test

De richtlijn van NHG (48) geeft aan dat serologisch onderzoek met de Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) of de Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay (TPPA) positief wordt 3 weken tot 3 maanden na besmetting. Bij een negatief resultaat wordt aanbevolen om het serologisch onderzoek te herhalen na enkele weken, tot maximaal 3 maanden. De testresultaten zijn betrouwbaar bij afname van het materiaal  $\geq 3$  maanden na een risicocontact. Indien de klachten binnen 3 maanden na een risicocontact ontstaan, kan het onderzoek wel worden uitgevoerd, maar moet men bij een negatief resultaat de test herhalen na de windowfase.

De richtlijn van KCE (52) adviseert om bij een negatieve serologische test of PCR-test voor de start van de behandeling een onderscheid te maken tussen symptomatische en asymptomatische patiënten:

- Symptomatische patiënten:
  - Bij een patiënt met 1 of meerdere ulcera die voor syfilis wordt behandeld: voer een serologische test uit 3 weken en 6 weken na het verschijnen van het ulcus om syfilis uit te sluiten.
- Asymptomatische patiënten:
  - Herhaal de serologische tests na 6 weken (in alle gevallen) en (optioneel) na 12 weken na behandeling, volgens de laboratoriumprocedures.

### Aanwezigheid van ulcera

Bij aanwezigheid van een verdacht anogenitaal of oraal ulcus (sjanker) bevelen de richtlijnen van KCE en NHG aan om een wissel af te nemen voor NAAT/ PCR. De onderbouwing waarop deze aanbeveling steunt, geeft aan dat deze test specifiek is voor genitale ulcera, maar bij anale of orale ulcera vals-positieve resultaten kan geven door kruisreactie met commensale treponema (52). Deze aanbeveling is gebaseerd op testkenmerken zoals sensitiviteit en specificiteit, en niet op vergelijkende studies tussen diagnostische strategieën. Het betreft dus indirect bewijs.

**Besluit:** omdat een negatieve serologische treponema-test pas 3 maanden na een risicocontact met zekerheid syfilis uitsluit, bevelen we aan deze test te herhalen na 3 maanden. Het verschil tussen een test na 3 weken of 6 weken, zoals KCE voorstelt, heeft geen klinische of epidemiologische impact. Bij vermoeden van een sjanker start men immers sowieso een empirische behandeling. Daarom kiezen we ervoor om de serologische test te herhalen na 6 weken en 3 maanden om een syfilisinfectie uit te sluiten.

## 5.2.4 Hiv

### Practice Statement

Voer een hiv-combotest (hiv-antilichamen (AL) en -antigenen (AG)) vanaf 2 weken na het risicocontact (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- Bij een positief resultaat: verwijst de persoon naar een **hiv-referentiecentrum** of neem bij twijfel over het resultaat een nieuw staal af om staal-/labelfouten en contaminaties uit te sluiten.
- Bij een onbepaald resultaat: herhaal de test na 2 weken.
- Bij een negatief resultaat: hertest tussen dag 45 en 50 (7 weken) na het risicocontact of na het stoppen van PrEP- of PEP-gebruik.

### Praktisch advies

Bij een positieve confirmatietest bezorgt het laboratorium een epidemiologische formulier, ter ondersteuning van een betere hiv-surveillance door [Sciensano](#).

Neem contact op met een [aids-referentielaboratorium \(ARL\)](#) bij herhaalde onbepaalde testresultaten.

Elke diagnostische test heeft een window- of vensterperiode. Voor hiv betekent dit de tijd tussen blootstelling aan hiv en het moment waarop een test het virus betrouwbaar kan aantonen in het bloed. De vensterperiode hangt af van het type hiv-test en kan langer zijn bij gebruik van hiv-profylaxe:

- Post-expositie profylaxe (PEP): gebruik na beroepsmatige of seksuele blootstelling. Bij twijfel over de negatief voorspellende kracht na een bepaalde vensterperiode kan men contact opnemen met een [hiv-referentiecentrum](#).
- Pre-expositie profylaxe (PrEP) wordt opgestart en opgevolgd via een [hiv-referentiecentrum](#) waar periodiek wordt getest op hiv. Bij aanhoudend risicogedrag is het niet aangewezen om PrEP te stoppen zonder klinische indicatie.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het tijdig opsporen van een hiv-infectie is belangrijk voor een vroege start van de behandeling en het voorkomen van verdere transmissie. De positief voorspellende waarde van de huidige generatie tests is na een confirmatietest hoog. Een mogelijk nadeel van vroeg testen is dat het resultaat nog negatief kan zijn tijdens de windowperiode, i.e. tijd tussen infectie en verschijnen van antilichamen in het bloed.

### Kwaliteit van bewijs

Aanbevelingen zijn gebaseerd op indirect bewijs afkomstig uit de richtlijnen van NHG (37) en KCE (38), de adviezen van Sciensano en de Europese richtlijnen van 2022 (141). We vonden geen direct bewijs afkomstig uit RCT's of systematische reviews om de aanbevelingen om vanaf 2 weken na een risicocontact te testen op hiv te onderbouwen.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Patiënten stemmen doorgaans in met hiv-screening en de bijbehorende screeningsintervallen, op voorwaarde dat ze hierover goed geïnformeerd worden. Velen verkiezen mogelijk een vroegere testafname.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het RIZIV voorziet terugbetaling van screeningstests voor hiv.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen grote verschillen tussen patiëntengroepen op het vlak van gezondheidsgelijkheid bij het uitvoeren van de aanbevolen interventie.

### Aanvaardbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Twijfelachtige testresultaten of tests tijdens de windowperiode kunnen bij patiënten aanzienlijke stress veroorzaken. Naarmate meer ervaring wordt opgedaan met nieuwe testmethoden, zal het mogelijk worden om deze periode met grotere zekerheid te verkorten.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames maken deel uit van de routinezorg geboden in de eerstelijnspraktijk.

## Rationale

Deze aanbevelingen stelen op de richtlijnen van NHG (37) en KCE (38), aangevuld door adviezen van Sciensano en de Europese richtlijnen van 2021 (134).

De richtlijnen van NHG en KCE geven onvoldoende antwoord om een aanbeveling te formuleren:

- De richtlijn van NHG behandelt testing op hiv, maar had in augustus 2025 de status 'in herziening' (37). De richtlijn adviseert serologisch onderzoek op antilichamen tegen hiv en het p24-antigeen (combotest) waarbij een acute hiv-infectie meestal binnen enkele weken na blootstelling aantoonbaar is, maar pas (zo goed als zeker) kan worden uitgesloten na 12 weken. Dat is evenwel tegenstrijdig met aangehaalde onderbouwing dat het p24-antigeen gemiddeld al na 2 weken in het bloed aantoonbaar is en dat 99% van de infecties zichtbaar is binnen 44 dagen (iets meer dan 6 weken). Het NHG beveelt aan te testen 4 weken en 12 weken na blootstelling. Aangezien deze aanbeveling niet strookt met de onderbouwing nemen we deze aanbeveling niet over.
- De KCE-tool beveelt een combotest hiv AL/AG aan en waarschuwt dat de serologie negatief kan zijn tot 6 weken na besmetting (38).

We gingen op zoek naar een protocol in België waarop dit gebaseerd is. [Sciensano](#) geeft richtlijnen voor de diagnose van hiv bij volwassenen, opgesteld door de 7 aids-referentielaboratoria (ARL). Deze richtlijnen komen grotendeels overeen met de in 2021 gepubliceerde Europese richtlijn van goede kwaliteit (134).

In België gebeurt screening op hiv aan de hand van een vierde-generatietest (combinatie van antilichamen/antigenendetectie) of een vijfde-generatietest (met onderscheid tussen de resultaten voor antilichamen en p24-antigenen) om een vroege diagnose mogelijk te maken. Deze tests kunnen een hiv-besmetting opsporen vanaf 2 weken na het risicocontact. Omdat de betrouwbaarheid in deze vroege fase nog beperkt is, moet de test bij een negatief resultaat worden herhaald tussen dag 45 en dag 50 na het contact. Heeft de patiënt in de tussentijd geen risicocontact gehad, dan kan men vrijwel zeker een hiv-infectie na 45 tot 50 dagen uitsluiten ([Sciensano](#), (134)).

De richtlijn van NHG (37) geeft aan dat de windowperiode bij gebruik van PEP- of PrEP tot 6 maanden langer kan zijn, en baseert zich hiervoor op een casestudie uit 2007 (161) en een casestudie uit 2013 (160).

De Europese richtlijn (134) geeft aan dat bij een vierde-generatietest een hiv-diagnose met absolute zekerheid pas kan worden uitgesloten na 12 of 24 weken bij:

- personen die post-expositie profylaxe (PEP) hebben gekregen;
- gebruikers van PrEP met een verminderde aanmaak van antilichamen en een bevestigde simultane acute virale infectie met het hepatitis B- en/of C hepatitis-virus (134).

Volgens [Sciensano](#) kan bij pre- (PrEP) of post-expositie profylaxe (PEP) de ontwikkeling van hiv-antilichamen vertraagd zijn. Daarom is het noodzakelijk om zowel aan het einde van de profylaxe als 45 tot 50 dagen na het stopzetten ervan, een hiv-test uit te voeren. De onderbouwing hiervoor in beide richtlijnen (37),(134) is gebaseerd op casestudies die tests van de derde generatie of ouder gebruiken bij initiële testing. De windowperiode die hier werd gehanteerd, kan niet worden geëxtrapoleerd naar de huidige vierde- en vijfde-generatietests. Wij volgen hier de adviezen van [Sciensano](#) die zijn opgesteld door 7 aids-referentielaboratoria (ARL).

Zowel de richtlijn van NHG als [Sciensano](#) stellen dat bij een eerste positief resultaat een confirmatietest door het laboratorium moet gebeuren omdat de totale positieve voorspellende waarde slechts 50% bedraagt (als gevolg van de lage hiv-prevalentie in Nederland en België). Dit is niet relevant als aanbeveling voor zorgverleners in de eerste lijn:

- NHG en [Sciensano](#) adviseren om na een positieve confirmatietest een tweede staal af te nemen om staalwisseling uit te sluiten. De richtlijnontwikkelingsgroep besliste om dit niet routinematig te doen, maar uitsluitend 'in geval van twijfel over staal of labelfouten'.
- Volgens [Sciensano](#) vraagt het ARL bij een positief confirmatieresultaat om een epidemiologisch formulier in te vullen en terug te sturen naar het ARL, met het oog op een betere hiv-surveillance. Daarnaast moet de patiënt zo snel mogelijk worden doorverwezen naar een [hiv-referentiecentrum](#) (HRC)([Sciensano](#), (91)).
- Bij een onbepaalde hiv-confirmatietest en bij vermoeden van een zeer recente hiv-infectie wordt geadviseerd om 1 tot 2 weken later een nieuw staal te nemen (134) of om contact op te nemen met het klinisch laboratorium of ARL voor eventuele aanvullende tests op het oorspronkelijke staal (37). Bij herhaaldelijk onbepaalde testresultaten wordt aanbevolen om contact op te nemen met het ARL om bijkomende tests te bespreken ([Sciensano](#)).

De richtlijn van NHG beveelt, op basis van een systematische review die een vierde-generatietest vergelijkt met POC-tests (162), het gebruik van POC-tests in de huisartspraktijk niet aan (37)

**Besluit:** de klinisch biologen in de richtlijnontwikkelingsgroep benadrukten dat in België elk laboratorium tests van de vierde of vijfde generatie gebruikt. Het is bijgevolg niet nodig om in de aanbeveling te specificeren welke test men moet uitvoeren. Er is geen direct bewijs voor het testmoment na een risicocontact. We bevelen een eerste test aan 2 weken na het risicocontact, dit op basis van de windowperiode van de huidige tests vermeld in de richtlijn van NHG (37), de Europese richtlijn (134) en door [Sciensano](#). Het verdere beleid is gebaseerd op de adviezen van [Sciensano](#) en de Europese richtlijn (134). De richtlijnontwikkelingsgroep besliste in consensus om een minder strikte aanbeveling te formuleren en de afname van een extra bloedstaal vóór verwijzing naar een hiv-referentiecentrum niet langer als strikt noodzakelijk te beschouwen.

## 5.2.5 *Trichomonas vaginalis* en *Mycoplasma genitalium*

## Practice Statement

- Bevestig een klinisch vermoeden van *Trichomonas vaginalis* via een NAAT/PCR op een vaginale wisser bij de vrouw of op eerstetraalsurine bij de man (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).
- Voer bij persistente urethritis, waarbij *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* en *Trichomonas vaginalis* zijn uitgesloten, een NAAT/PCR uit voor *Mycoplasma genitalium* op een vaginale wisser bij de vrouw of op eerstetraalsurine bij de man (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

**Praktisch advies**

Het is belangrijk om overdiagnose van *Mycoplasma genitalium* of *Trichomonas vaginalis* te vermijden.

Een geelbruine afscheiding met gasbelletjes, een onaangename geur, jeuk en een branderig gevoel en een duidelijke vulvovaginitis draagt bij aan een klinisch vermoeden van *Trichomonas vaginalis*. Dit klinisch beeld komt echter zelden voor.

Bij *Trichomonas vaginalis* toont microscopisch onderzoek van een vers fysiologisch zoutpreparaat bewegende flagellaten. De afwezigheid van flagellaten laat niet toe de diagnose uit te sluiten (zwakke uitsluitende kracht). In dat geval wordt de diagnose gesteld via een NAAT/PCR-test.

Laboratoria sturen stalen voor bevestiging en resistentiebepaling van *Mycoplasma genitalium* naar het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG). Informatie over macrolidenresistentie is beschikbaar binnen 7 dagen. Fluorochinolonresistentie wordt alleen bepaald voor epidemiologische doeleinden (Sciensano, M.G.)

**Van bewijs naar aanbeveling****Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De klinische relevantie van een positieve test op *Trichomonas vaginalis* of *Mycoplasma genitalium* bij asymptomatische patiënten is onduidelijk. Daardoor bestaat een grote kans op overdiagnostiek en overbehandeling. Om die reden bevelen de richtlijnen aan om alleen te screenen bij klinische klachten die kunnen wijzen op deze infecties, en pas nadat meer klinisch relevante verwekkers zoals *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* zijn uitgesloten. Zie ook rationale van de aanbeveling in sectie 5.1.4.

**Kwaliteit van bewijs**

De aanbevelingen zijn gebaseerd op indirect bewijs van lage kwaliteit, hoofdzakelijk afkomstig uit de NHG-richtlijn (37). Er gebeurde geen aanvullend literatuuronderzoek.

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen problemen qua voorkeuren en waarden in verband met het uitvoeren van deze tests.

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het RIZIV heeft de identificatie van *Trichomonas vaginalis* en *Mycoplasma genitalium* opgenomen in de nomenclatuur. Omdat de indicaties voor deze tests beperkt zijn, vormt de kostprijs doorgaans geen belemmering voor uitvoering.

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen verschillen op het vlak van gezondheidsgelijkheid tussen patiëntengroepen met betrekking tot het uitvoeren van deze aanbevelingen.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De aanbeveling vergt geen wijziging van de huidige praktijk. We verwachten dus geen grote problemen op het vlak van aanvaardbaarheid om deze aanbevelingen uit te voeren.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De aanbeveling vergt geen wijziging van de huidige praktijk. We verwachten dus geen grote problemen op het vlak van haalbaarheid om deze aanbevelingen uit te voeren.

### Rationale

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de richtlijnen van NHG (48) en WOREL (80):

- Volgens de WOREL-richtlijn voor de diagnose en behandeling van vaginose en vaginitis wordt de diagnose van *Trichomonas vaginalis* gesteld na vaststelling van de parasiet via microscopie. De diagnose is ook mogelijk via een kweek. In de praktijk wordt echter vaak gekozen voor PCR-diagnostiek vanwege de efficiëntie binnen de laboratoriumworkflow en de terugbetalingsvoorwaarden.
- Volgens de NHG-richtlijn heeft microscopisch onderzoek van een fysiologisch zoutpreparaat van vaginale fluor een hoge specificiteit, maar een matige sensitiviteit. Als alternatief kan een NAAT/PCR gebeuren op een vaginale wisser of een kweek van de vaginale fluor. NAAT/PCR wordt aanbevolen wanneer de patiënt klachten vertoont en het directe preparaatonderzoek geen parasieten aantoonst. Bij mannen gebeurt de diagnostiek via PCR op eerstestraalsurine (69).

Microscopisch onderzoek wordt in de huisartspraktijk weinig toegepast. Conform de richtlijnen van WOREL en NHG wordt een PCR/NAAT aanbevolen als primaire diagnostische methode, aangevuld met praktische informatie over een direct preparaatonderzoek.

We vermelden uit volledigheid ook welke test nodig is om *Mycoplasma genitalium* op te sporen. De indicaties voor deze test beperken zich tot gevallen van onverklaarde urethritis of cervicitis. Asymptomatische infecties verdwijnen doorgaans spontaan en veroorzaken zelden complicaties. Overdetectie heeft meer nadelen dan voordelen: het verhoogt het risico op antibioticaresistentie, terwijl het potentiële voordeel, nl. het verkleinen van de kans op hiv-transmissie bij vrouwen en MSM, beperkt blijft in een context met lage hiv-prevalentie (69).

De herziene richtlijn van NHG (69) includeert nu ook *Mycoplasma genitalium*. Screening wordt niet aanbevolen. Wel adviseert NHG om een test op *Mycoplasma genitalium* te overwegen bij mannen met een persisterende urethritis >4 weken bij wie gonorrhoe en chlamydia zijn uitgesloten of reeds adequaat zijn behandeld. PCR/NAAT is de voorkeursmethode voor diagnostiek:

- Materiaalafname bij mannen: eerstestraalsurine
- Materiaalafname bij vrouwen: vaginale wisser, via zelfafname of door de huisarts.

**Besluit:** de aanbeveling om een *Trichomonas vaginalis*-infectie te bevestigen via NAAT/PCR is gebaseerd op indirect bewijs, zoals beschreven in de richtlijnen van WOREL en NHG. Ook de aanbeveling voor diagnostiek van *Mycoplasma genitalium* steunt op indirect bewijs, conform de NHG-richtlijn. Resistentiebepaling gebeurt via PCR, maar is vanwege de hoge kostprijs en beperkte beschikbaarheid vooral bedoeld voor epidemiologische surveillance.

## 5.2.6 Herpes-simplexvirus (HSV)

### Practice Statement

Bij vermoeden van een herpes-simplexvirus (HSV)-infectie is de diagnose in de eerste plaats klinisch, gebaseerd op het voorkomen van pijnlijke blaasjes die evolueren tot erosies. Neem bij klinische twijfel een wisser af voor een PCR. HSV-serologie is niet aanbevolen (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

### Praktisch advies

PCR-detectie van HSV (kostprijs: € 50 à € 100) mag momenteel niet worden aangerekend aan het RIZIV voor labiale of genitale herpes. Zie [nomenclatuur](#) voor actuele terugbetalingscriteria.

HSV-serologie (IgM of IgG) (kostprijs: € 10 à € 50) mag momenteel alleen worden aangerekend aan het RIZIV bij immunodeficiënte patiënten. Zie [nomenclatuur](#) voor actuele terugbetalingscriteria.

HSV-serologie is pas aantoonbaar 8-12 weken na de besmetting. Het is bovendien mogelijk dat er geen antilichamen worden gevormd of dat ze na verloop van tijd verdwijnen. De aanwezigheid van HSV-2-antilichamen kan de diagnose van genitale herpes waarschijnlijk maken. HSV-1-antilichamen maken echter geen onderscheid tussen genitale en orofaryngeale infecties (81). De plaats van HSV-serologie is dan ook zeer beperkt, maar kan uitzonderlijk worden overwogen:

- bij asymptomatische zwangere vrouwen met een partner die genitale herpes heeft, om HSV-1- en/of HSV-2- seronegatieve vrouwen te counsellen om transmissie tijdens de zwangerschap te voorkomen (82).
- bij zwangere vrouwen met eerste symptomen in het laatste trimester om te differentiëren tussen een primo-infectie met risico op herpes neonatorum of een infectierecidief (48),(82).
- wanneer de patiënt zelf niet bekend is met genitale herpes, maar de partner wel, in het kader van preventieve maatregelen (48),(82).

Herpes neonatorum is een zeldzame, maar levensbedreigende aandoening, met tot 50% kans op overlijden of ernstige afwijkingen. Besmetting kan gebeuren tijdens de partus, waarschijnlijk alleen bij een primo-infectie van herpes genitalis na de 34e zwangerschapsweek (48).

Asymptomatische virusverspreiding speelt een belangrijke rol in de overdracht van HSV. Selectieve onthouding (seksueel contact vermijden enkel bij symptomen of tekenen) is geen effectieve strategie om transmissie te voorkomen (48),(81). Bij bezorgdheid over overdracht is het gebruik van condooms aanbevolen om de kans op virustransmissie te beperken (81).

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De accuraatheid van de serologische screening op herpes is laag, met een aanzienlijke kans op vals-positieven en de psychosociale gevolgen die daarmee samenhangen. Daarnaast is de meerwaarde van serologische screening beperkt, aangezien er nog veel onduidelijkheid bestaat over de plaats van antivirale medicatie in het voorkomen van virusverspreiding (96).

### Kwaliteit van bewijs

Deze aanbeveling stoelt op indirect bewijs afkomstig uit de originele richtlijn van Domus Medica (46), de vorige versie van de richtlijn van NHG (37) en een Britse-richtlijn bestemd voor soi-centra (150).

De aanbevelingen van NHG zijn niet gewijzigd, ook niet onderbouwd door RCT's of systematische reviews die verschillende diagnostische strategieën onderling vergelijken. De Britse BASHH-richtlijn adviseert PCR-testing voor de diagnose, zij het zonder onderliggend bewijs. Voor de diagnostiek in het algemeen zijn er geen recente RCT's of systematische reviews beschikbaar.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten zullen afzien van laboratoriumonderzoek zodra duidelijk wordt dat dit geen diagnostische, therapeutische of preventieve meerwaarde biedt.

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De aanbeveling adviseert om zo weinig mogelijk te testen. Daardoor wordt de kostprijs in de meeste gevallen een minder doorslaggevende factor. Zowel NAAT- als PCR-tests voor HSV-detectie en HSV-serologie worden slechts in uitzonderlijke gevallen ten laste genomen door het RIZIV. De groep die daadwerkelijk baat heeft bij formele testing is relatief klein, met name zwangere vrouwen met een HSV-discordante partner of met een mogelijke infectie in het laatste trimester van de zwangerschap. In deze 2 situaties is terugbetaling dan ook gerechtvaardigd.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen die aanleiding geven tot gezondheidsongelijkheid tussen verschillende patiëntengroepen.

## Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen in verband met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling bij patiënten en zorgverleners.

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen in verband met de haalbaarheid van de aanbeveling bij patiënten en zorgverleners.

## Rationale

De aanbeveling kwam tot stand via de ADAPTE-methodologie op basis van de richtlijn van NHG over het soa-consult (48). NHG formuleert volgende aanbevelingen:

- Aanvullend onderzoek is meestal niet nodig. De diagnose kan op basis van het klinisch beeld worden gesteld;
- Overweeg bij twijfel een PCR op materiaal uit een actieve laesie.
- De indicatie voor serologisch onderzoek is beperkt.

Deze aanbeveling komt overeen met de originele aanbeveling uit de richtlijn Aanvraag laboratoriumtests van Domus Medica (50): *“Stel de klinische diagnose op basis van het voorkomen van typische pijnlijke blaasjes die evolueren tot erosies. Indien klinisch onduidelijk, neem een wisser af voor een amplificatietest of kweek (GRADE 2C).”*

Deze aanbeveling is op haar beurt gebaseerd op de NHG-Standaard van 2005 en de Britse BASHH-richtlijn van 2006, en strookt nog steeds met de meest recente NHG-Standaard.

De laatste herziening van de Britse BASHH-richtlijn dateert van 9 oktober 2024 (83), en was nog niet beschikbaar bij het aanvankelijke literatuuronderzoek voor deze richtlijn. Bovendien zijn de aanbevelingen in de BASHH-richtlijn primair gericht op gespecialiseerde soi-centra en niet voor de eerste lijn.

De BASHH-richtlijn adviseert, zonder wetenschappelijke onderbouwing hiervoor, het gebruik van PCR voor de bevestiging en typering van de HSV-infectie als essentieel onderdeel van de diagnostiek, de prognose, de counseling en het behandelbeleid. Andere aanbevelingen over het type test zijn gebaseerd op studies over testeigenschappen en casestudies (83). We namen deze aanbeveling niet over aangezien ze onvoldoende wetenschappelijk is gemotiveerd.

De tussenkomst van het RIZIV voor een standaard PCR-test op HSV in België (kostprijs tussen € 50 en € 100) is slechts in beperkte gevallen mogelijk, namelijk bij:

- patiënten met neurologische symptomen van encefalitis, meningo-encefalitis, meningitis, myelitis.
- patiënten met oftalmologische aandoeningen, zoals keratitis, uveïtis en acute retinitis.
- pasgeboren baby's met herpes neonatorum.
- immuungecompromitteerde patiënten met letsels van de oesofageale, intestinale of respiratoire tractus.

Serologie werd eerder niet opgenomen in de aanbevolen labotests van de richtlijn van Domus Medica (50). Volgens de richtlijn van NHG is de indicatie voor serologisch onderzoek beperkt. Er worden slechts 2 situaties genoemd waarin serologie kan worden overwogen, namelijk:

- wanneer de patiënt zelf niet bekend is met genitale herpes, maar de partner wel. Dat kan relevant zijn in het kader van preventieve maatregelen, zoals het gebruik van condooms.
- bij zwangere vrouwen bij wie in het laatste trimester voor het eerst symptomen worden vastgesteld (48).

Na onze initiële zoektocht verscheen een richtlijn die deze aanbeveling bevestigt (81): serologische tests worden niet routinematig aanbevolen bij asymptomatische patiënten, maar kunnen zinvol zijn in volgende gevallen:

- Voorgeschiedenis van recidiverende atypische genitale letsels met een negatieve directe virusdetectie. De aanwezigheid van HSV-2-antilichamen kan de diagnose van genitale herpes waarschijnlijk maken. HSV-1-antilichamen maken echter geen onderscheid tussen genitale en orofaryngeale infectie.
- Een eerste episode van genitale herpes, waarbij het onderscheid tussen een primaire infectie en een reeds langer bestaande infectie relevant is voor counseling en behandelbeleid. Seroconversie treedt gemiddeld op 90 dagen na besmetting.
- Sekspartners van personen met genitale herpes die zich zorgen maken over transmissie. Serologisch onderzoek kan bijdragen aan gerichte counseling om de kans op transmissie te verminderen.
- Asymptomatische zwangere vrouwen met een partner die genitale herpes heeft. De identificatie van HSV-1 en/of HSV-2-seronegatieve vrouwen maakt gerichte counseling mogelijk om overdracht tijdens de zwangerschap te voorkomen.

Deze richtlijn geeft bovendien aan dat (81):

- het belangrijk is om negatieve antilichaamtests voor zowel HSV-1 als HSV-2 zorgvuldig te interpreteren aangezien het mogelijk is dat er geen antilichamen worden gevormd of dat ze na verloop van tijd verdwijnen;
- asymptomatische virusverspreiding een belangrijke rol speelt bij de overdracht van HSV en dat selectieve onthouding (seksuele onthouding enkel bij symptomen of tekenen) geen effectieve strategie is om het risico op transmissie te beheersen;
- bij bezorgdheid over overdracht het gebruik van condooms aan te raden is, zelfs onder een suppressieve antivirale behandeling. Beide maatregelen kunnen het risico op transmissie aanzienlijk verminderen.

De plaats van het serologisch onderzoek naar HSV bij zwangere vrouwen met een HSV-positieve partner wordt besproken in het onderdeel 'Labotests in het kader van de zwangerschap' (*in ontwikkeling*). We voegden de mogelijke indicaties voor serologisch onderzoek in de huidige aanbeveling ter informatie toe. De algemene aanbeveling blijft dat HSV-serologie niet wordt aanbevolen.

**Besluit:** de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica baseerde zich op de richtlijn van NHG die een klinische diagnose van herpes simplex aanbeveelt. Er is geen direct bewijs beschikbaar dat een klinische diagnose vergelijkt met andere diagnostische methoden. Ook de Britse BASHH-richtlijn waarop de originele richtlijn is gebaseerd, steunt vooral op indirect bewijs zoals casestudies en testeigenschappen. Op dit moment is er geen reden om de oorspronkelijke aanbeveling aan te passen. De plaats van de PCR-test blijft behouden, in overeenstemming met de huidige NHG-Standaard. Veralgemeende testing is momenteel duur en niet noodzakelijk.

## 5.3 In welke gevallen en wanneer is een 'test op genezing' nodig na de behandeling van een soi?

### Consensus

- Voer test op genezing ('test of cure') voor chlamydia en gonorrhoe alleen uit bij (**aanbeveling op basis van consensus**):
  - persisterende klachten,
  - zwangere vrouwen,
  - gebruik van een andere behandeling dan vermeld in de Belgische richtlijn.
- De test gebeurt aan de hand van een NAAT minstens 4 weken na het beëindigen van de behandeling (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

Een routinematige 'test of cure' is niet nodig na de behandeling van een ongecompliceerde infectie met CT of NG.

De oorzaken van therapiefalen zijn doorgaans herinfecties en een slechte therapietrouw. Een te snelle afname van de 'test of cure' leidt tot vals-positieve resultaten.

Bij aanhoudende symptomen na een gonorrhoe-infectie kan men overwegen om 3-7 dagen na beëindiging van de behandeling een kweek met antibiogram afnemen op alle relevante anatomische locaties. Is de kweek negatief, dan is een NAAT voor gonorrhoe alsnog aanbevolen (52)

Heeft de patiënt blijvende klachten na de behandeling ondanks een negatieve test of cure, houd dan rekening met andere oorzaken zoals *Trichomonas vaginalis*.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Gezien de mogelijke complicaties tijdens de zwangerschap, zoals vroeggeboorte, de kans op een minder werkzame behandeling en dus onzekerheid over een volledige microbiologische genezing, wegen de voordelen van een 'test of cure' zwaarder door dan de nadelen.

Een lagere kans op genezing is ook mogelijk wanneer de gekozen behandeling afwijkt van de aanbevolen aanpak die gebaseerd is op lokale resistentieprofielen.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op consensus, afkomstig van de WOREL-richtlijn (88) en de KCE-richtlijn (40).

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen grote verschillen in voorkeuren en waarden van patiënten met betrekking tot deze aanbeveling.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Het RIZIV voorziet terugbetaling van de kosten voor een 'test of cure', als onderdeel van testing na een behandeling.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen die aanleiding geven tot gezondheidsongelijkheid tussen verschillende patiëntengroepen.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De meeste patiënten vinden het aanvaardbaar om een nieuwe test te ondergaan, op voorwaarde dat hen wordt uitgelegd waarom deze nodig is.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen in verband met de haalbaarheid van de aanbeveling bij patiënten en zorgverleners.

## Rationale

Deze aanbeveling kwam tot stand via de ADAPTE-methodologie op basis van recente richtlijnen. Voor chlamydia werd gebruikgemaakt van de WOREL-richtlijn (2025) (71), voor gonorrhoe van de KCE-richtlijn (2023) (52) en voor de algemene soa-zorg van de recent herziene richtlijn van NHG (2025) (48).

In deze richtlijnen wordt doorgaans geen controle na behandeling ('test of cure') aanbevolen voor ongecompliceerde chlamydia- of gonokokkeninfecties die met eerstekeuzeantibiotica zijn behandeld.

De groepen waarvoor een 'test of cure' voor chlamydia wordt aanbevolen, zijn gebaseerd op de consensusaanbeveling uit de WOREL-richtlijn (71) en zijn in overeenstemming met de NHG-richtlijn (48), namelijk:

- zwangeren,
- aanhoudende of recidiverende klachten,
- gebruik van een andere behandeling dan vermeld in de Belgische richtlijn.

Het NHG (48) beveelt, zonder duidelijke onderbouwing, dezelfde groepen aan voor gonorrhoe als hierboven. Het KCE (52) suggereert bijkomend een 'test of cure' voor gonorrhoe in een aantal andere gevallen zoals:

- faryngeale infectie,
- co-infectie met chlamydia,
- na een reis naar Zuidoost- en Oost-Azië.

Er bestaat weinig consensus over het optimale tijdstip voor afname van een 'test of cure'. De richtlijnen variëren en adviseren een interval van 3 tot 8 weken na beëindiging van de behandeling, afhankelijk van de aanwezigheid van rest-DNA. Een te vroege afname van de 'test of cure' leidt tot vals-positieve resultaten. De aanbeveling om de test pas uit te voeren vanaf 4 weken na het beëindigen van de behandeling, werd voor chlamydia overgenomen uit de WOREL-richtlijn (71) en voor gonorrhoe uit de KCE-richtlijn (52) bij asymptomatische patiënten.

Bij aanhoudende symptomen beveelt het KCE (52) een kweek met antibiogram aan voor gonorrhoe op alle relevante anatomische locaties, 3-7 dagen na beëindiging van de behandeling. Bij negatieve kweek wordt alsnog aanbevolen een NAAT uit te voeren.

**Besluit:** deze aanbevelingen met betrekking tot hertesting ('test of cure') zijn gebaseerd op de recente richtlijnen van WOREL, NHG en KCE en kwamen tot stand via een formele Delphi-consensusprocedure.

## 6. Diabetes mellitus type 2

### 6.1 Wie screenen op diabetes mellitus type 2?

#### Consensus

Screen op diabetes bij personen tussen 25 en 45 jaar (**aanbeveling op basis van consensus**):

- met een etnische achtergrond die in verband wordt gebracht met een verhoogde incidentie van diabetes (van Zuid-Aziatische, Midden-Oosten, Noord-Afrikaanse en Sub-Sahara-Afrikaanse origine) én met een bijkomend familiaal risico of verhoogde BMI;
- met een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes of die ooit bevallen zijn van een baby van  $\geq 4,5$  kg;
- met een voorgeschiedenis van stresshyperglykemie;
- die chronisch behandeld worden met corticoïden, diuretica of antipsychotica;
- met een BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> of een buikomtrek van  $>88$  cm (vrouwen) of  $>102$  cm (mannen), én een eerstegraadsverwant gekend met diabetes.

#### Praktisch advies

Algemene screening bij asymptomatische patiënten tussen 25 en 45 jaar wordt niet aanbevolen. Screening gebeurt uitsluitend bij specifieke groepen:

- Personen van Zuid-Aziatische, Midden-Oosten, Noord-Afrikaanse en Sub-Sahara Afrikaanse origine vertonen een verhoogde incidentie van diabetes. Levensstijl en familiaal risico spelen hierbij eveneens een rol. Daarom wordt screening in deze groepen tussen 25 en 45 jaar alleen aanbevolen in geval van bijkomend familiaal risico of een verhoogde BMI.
  - Met bijkomend familiaal risico bedoelen we het voorkomen van diabetes mellitus bij eerste- of tweedegraadsverwanten;
  - Van verhoogde BMI is sprake bij een BMI  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> bij personen van Zuid-Aziatische origine en een BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> bij mensen met een andere etnische achtergrond.
- Vrouwen met een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes hebben een gekend hoog risico op diabetes mellitus type 2 en worden dus best jaarlijks gescreend. Dat geldt ook voor vrouwen die ooit bevallen zijn van een baby met een geboortegewicht van  $\geq 4,5$  kg.
- Bij personen met een voorgeschiedenis van stresshyperglycemie ( $>126$  mg/dL nuchter bij medische stress zoals infectie, trauma, chirurgie, bepaalde medicatie zoals corticoïden), screent men opnieuw buiten de acute periode.
- Bij personen die chronisch behandeld worden met corticoïden (met overschrijding van fysiologische dagdosis van 20 à 30 mg hydrocortison of equivalent) of antipsychotica van de tweede generatie of thiazide- of lisdiuretica.
- Personen met eerstegraadsverwanten met diabetes bij een BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> of een buikomtrek van  $>88$  cm (vrouwen) of  $>102$  cm (mannen).

Screening op diabetes bij personen onder de leeftijd van 25 jaar wordt niet aanbevolen. Diabetes wordt in deze leeftijdsgroep vastgesteld naar aanleiding van klinische symptomen. De diagnose is dan MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

#### Van bewijs naar aanbeveling

##### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Vroegtijdige opsporing en behandeling van diabetes is belangrijk om complicaties te voorkomen. Door ook jongere risicogroepen (25-45 jaar) met een verhoogd risico systematisch te screenen, streven we naar een snellere diagnosestelling.

##### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

##### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten zijn bereid om hun glykemie te laten bepalen in het kader van de screening of de diagnose van diabetes mellitus type 2. We verwachten geen verschillen in waarden en voorkeuren in bepaalde subpopulaties.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening via nuchtere glucosebepaling wordt in België volledig terugbetaald, en heeft slechts een beperkte financiële impact op de gezondheidsuitgaven.

### Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Er wordt een onderscheid gemaakt op basis van etniciteit en BMI, wat mogelijk als gevoelig kan worden ervaren.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Personen jonger dan 45 jaar consulteren gemiddeld minder vaak een arts, waardoor er minder gelegenheden zijn om screening uit te voeren. Wanneer ze wel een arts raadplegen, gebeurt dit vaak naar aanleiding van een actuele klacht. Er is dan binnen de beperkte tijd van een consultatie weinig ruimte om preventie aan te kaarten. Daarnaast ervaren artsen in consultaties een drempel om etniciteit expliciet te bevragen. Aangezien etniciteit niet systematisch wordt bevraagd, kan dit ertoe leiden dat bepaalde groepen ondergescreend blijven.

## Rationale

Er is veel onzekerheid over het effect van screening op diabetes in de algemene bevolking op de totale mortaliteit en de diabetesgerelateerde mortaliteit (68). Bovendien moeten we rekening houden met de jaarprevalentie van diabetes mellitus en de kosteneffectiviteit per leeftijdsgroep. Verschillende systematische reviews (88),(166),(167) geven aan dat screening op diabetes kosteneffectief kan zijn, maar de resultaten blijven onzeker door de grote variabiliteit tussen de studies. Meer gerichte screening in specifieke risicogroepen blijkt kosteneffectiever.

We volgen het advies om diabetes op een correcte manier te screenen en vroegtijdig op te sporen via een tweestapsstrategie. Daarbij wordt op basis van een verhoogd risicoprofiel beslist of verdere screening noodzakelijk is. Een risicoscore zoals FINDRISC is alleen gevalideerd voor toepassing vanaf de leeftijd van 45 jaar (90).

Voor de selectie van risicogroepen die in aanmerking komen voor screening, baseren we ons op internationale richtlijnen (85),(86) en op aanvullend literatuuronderzoek naar de impact van verschillende risicofactoren op de incidentie van diabetes mellitus type 2:

- De ADA-richtlijn (86) beveelt screening aan bij:
  - alle volwassenen vanaf 35 jaar,
  - volwassenen met overgewicht of obesitas,
  - personen met een familiaal risico,
  - personen met een specifieke etnische achtergrond (Afro-Amerikaans, Latino, Indiaans, Aziatisch-Amerikaans),
  - personen met een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes,
  - personen die chronisch behandeld worden met bepaalde medicatie, zoals corticoiden.
- De richtlijn van NHG (85) beveelt aan om diabetes op te sporen bij:
  - personen vanaf 45 jaar en overgewicht,
  - personen met een familiaal risico,
  - personen met een specifieke etnische achtergrond (Turks, Marokkaans of Surinaams),
  - personen met hypertensie,
  - personen met dyslipidemie,
  - personen met een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes.

Het aanvullende literatuuronderzoek leverde geen eenduidige conclusies op over de mogelijke risicofactoren. Wel blijkt dat vooral hogere leeftijd (172) en de aanwezigheid van obesitas, zowel op zichzelf staand als in combinatie met andere risicofactoren (171), bijdragen aan een verhoogde incidentie van diabetes mellitus type 2.

Er gebeurde een gericht literatuuronderzoek naar studies uitgevoerd in Europa met betrekking tot de etniciteitsgebonden incidentie van diabetes:

- Uit de meta-analyse van Meeks et al. (173) blijkt een hogere prevalentie van diabetes bij personen van:
  - Zuid-Aziatische origine (OR 3,7; 95%-BI 2,7-5,1),
  - Midden-Oosten en Noord-Afrikaanse origine (OR 2,7; 95%-BI 1,8-3,9),
  - Sub-Sahara-Afrikaanse origine (OR 2,6; 95%-BI 2,0-3,5),
  - West-Pacifische origine (OR 2,3; 95%-BI 1,2-4,1),
  - Zuid- en Centraal-Amerikaanse origine (OR 1,3; 95%-BI 1,1-1,6).
- Wat betreft het ontstaan van diabetes type 2 bij etnische minderheden, geven 2 systematische reviews (174), (175) aan dat er geen duidelijke interactie bestaat tussen genetische voorbeschiktheid en omgevingsfactoren. Deze factoren lijken eerder onafhankelijk van elkaar te functioneren, maar versterken elkaar wel. Verdere grootschalige studies zijn nodig om deze relatie beter te begrijpen.
- Volgens de review van Asamoah et al. (174) bedraagt de prevalentie van diabetes in een Sub-Sahara-populatie met positieve familiale voorgeschiedenis 28,2% tegenover 11,2% bij personen zonder familiale belasting (OR 3,29; 95%-BI 2,4-4,52).
- Daarnaast toont de studie van Chiu et al. (176) dat het risico op diabetes bij eenzelfde BMI verschilt per etniciteit. Bij Zuid-Aziatische populaties is het risico zelfs verhoogd bij een BMI van 23.

**Besluit:** deze zeer heterogene gegevens maakten het onmogelijk om op basis van het gevonden indirect bewijs een eenduidige aanbeveling te formuleren. Na bespreking binnen de richtlijnontwikkelingsgroep werd beslist om een aanbeveling te formuleren op basis van consensus. Deze werd gevalideerd in een formele Delphi-consensusprocedure.

#### Sterke aanbeveling

Bereken bij asymptomatische personen vanaf 45-65 jaar het risico op diabetes op basis van de FINDRISC-score; screen op diabetes bij een FINDRISC-score  $\geq 12$  (**GRADE 1B: sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs**).

#### Praktisch advies

Bij personen tussen 45 en 65 jaar gebruikt men de Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) om de risicofactoren voor diabetes mellitus type 2 in kaart te brengen.

De FINDRISC omvat:

- leeftijd,
- BMI,
- buikomtrek,
- dagelijkse inname van groenten en fruit,
- dagelijkse beweging,
- gebruik van antihypertensiva,
- familiaal voorkomen van diabetes,
- tijdelijk gestoord glucosemetabolisme (verhoogde glykemiewaarde).

Een score van  $\geq 12$  geldt als afkapwaarde voor verder onderzoek via nuchtere glucosebepaling.

Herhaal de FINDRISC-score elke 3 jaar bij personen tussen 45 en 65 jaar.

Maak de berekening aan de hand van bijgevoegde FINDRISC.

Beantwoord onderstaande 8 vragen en tel de overeenkomstige punten op.

### 1. LEEFTIJD

Hoe oud ben je?

- Jonger dan 45 jaar ..... 0 p.
- Tussen 45 en 54 jaar ..... 2 p.
- Tussen 55 en 64 jaar ..... 3 p.
- 65 jaar of ouder ..... 4 p.

### 2. GEWICHT

Hoe hoog is je BMI (body mass index)?

- Lager dan 25 (groen) ..... 0 p.
- Tussen 25 en 30 (oranje) ..... 1 p.
- Meer dan 30 (rood) ..... 3 p.

### 3. BUIKOMTREK

Wat is je buikomtrek?

- | vrouw                          | man                             |      |
|--------------------------------|---------------------------------|------|
| <input type="radio"/> < 80 cm  | <input type="radio"/> < 94 cm   | 0 p. |
| <input type="radio"/> 80-88 cm | <input type="radio"/> 94-102 cm | 3 p. |
| <input type="radio"/> > 88 cm  | <input type="radio"/> > 102 cm  | 4 p. |

### 4. BEWEGING

Beweeg je dagelijks minstens een half uur (fi etsen, wandelen, sporten, ...)?

- Ja ..... 0 p.
- Neen ..... 2 p.

### 5. GEZONDE VOEDING

Eet je dagelijks groenten en fruit?

- Ja ..... 0 p.
- Neen ..... 1 p.

### 6. BLOEDDRUK

Neem je of heb je ooit geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk genomen?

- Ja ..... 2 p.
- Neen ..... 0 p.

### 7. BLOEDSUIKERWAARDE

Werd er ooit een verhoogde bloedsuikerwaarde bij je vastgesteld?

Bv. bij ziekenhuisopname, bij een routinecontrole of zwangerschapsdiabetes.

- Ja ..... 5 p.
- Neen ..... 0 p.

### 8. ERFELIJKHEID

Heb je familieleden met diabetes (type 1 of type 2)?

- Neen ..... 0 p.
- Ja, grootouder(s), oom(s)/tante(s), ..... 3 p.  
neven/nichten in de eerste graad,  
maar geen ouder(s), broer(s), zus(sen)  
of kind(eren)
- Ja, ouder(s), broer(s), zus(sen) of ..... 5 p.  
kind(eren)

**TOTAAL:** ..... **P.**

## Van bewijs naar aanbeveling

Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Vroegtijdige opsporing en behandeling van diabetes is belangrijk om complicaties te voorkomen. Door risicogroepen actief op te sporen met behulp van de FINDRISC-score, kunnen zorgverleners bij een score vanaf 12 systematisch starten met screening op diabetes.

Kwaliteit van bewijs

Redelijk

Aanbeveling gebaseerd op direct bewijs van matige zekerheid, afkomstig uit internationale richtlijnen en systematische reviews (68),(121),(116).

Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten zijn bereid om hun glykemie te laten bepalen in het kader van de screening of de diagnose van diabetes mellitus type 2. We verwachten geen verschillen in waarden en voorkeuren in bepaalde subpopulaties.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening via nuchtere glucosebepaling wordt in België volledig terugbetaald, en heeft slechts een beperkte financiële impact op de gezondheidsuitgaven.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen grote verschillen op het vlak van gezondheids(on)gelijkheid met betrekking tot de aanbeveling.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Mensen van 45 jaar en ouder bezoeken de huisarts al vaker. Het is dan ook goed haalbaar om bij deze groep systematisch de FINDRISC-score te berekenen, zodat duidelijk wordt wie verder gescreend moet worden op diabetes. Hoewel huisartsen de FINDRISC-score nog niet systematisch gebruiken, biedt de integratie ervan in het elektronisch medisch dossier kansen. Een automatische 'pop-up' bij consultaties zou de implementatie aanzienlijk kunnen verbeteren.

## Rationale

Deze aanbeveling steelt op internationale richtlijnen en 2 recente systematische reviews:

- Peer et al. (2025) (84) bevestigen in hun Cochrane systematische review dat algemene screening op diabetes, ook bij personen tussen 45 en 65 jaar, niet zinvol is wegens de onzekerheid over op het effect ervan op zowel de totale mortaliteit als de diabetesgerelateerde mortaliteit (84).
- De richtlijnen van NHG (85), ADA (86) en Domus Medica (87) adviseren te starten met een risico-inschatting op basis van anamnestiche en klinische gegevens.
- Uit de systematische review van Jin et al. (2025) (88) (van matige kwaliteit) blijkt op basis van 32 studies dat screening aan de hand van een risicoscore, al dan niet gecombineerd met een biomarker zoals capillaire glucosemeting, het meest kosteneffectief is, gemeten in kosten per QALY (Quality-Adjusted Life Year of kwaliteitsgecorrigeerd levensjaar).
- Er bestaan verschillende risicopredictiemodellen die ingezet worden bij de screening op diabetes. Een meta-analyse gebaseerd op 24 studies, beschrijft 20 verschillende predictiemodellen (89). De meest gebruikte criteria in deze modellen zijn leeftijd, BMI, familiaal voorkomen van diabetes, hypertensie en fysieke activiteit. Ondanks de heterogeniteit van de verschillende risico-predictiemodellen, tussen de modellen kon de meta-analyse geen enkel model als optimaal identificeren.
- Een van de meest onderzochte instrumenten is de Finse diabetesrisicoscore (FINDRISC) (90), die in verschillende landen werd gevalideerd. Deze score wordt ook door de Diabetesliga gebruikt in hun screeningsproject HALT2Diabetes.

**Besluit:** er is direct bewijs van matige kwaliteit dat screening op diabetes met behulp van een risicoscore het meest kosteneffectief is en pas zinvol is vanaf de leeftijd van 45 jaar. De voordelen van deze screening wegen duidelijk op tegen de nadelen, omdat vroegtijdige opsporing en behandeling van diabetes belangrijk zijn om complicaties te voorkomen.

### Practice Statement

Screen op diabetes bij alle 65-plussers (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

## Praktisch advies

Bij alle 65-plussers wordt diabetes vroegtijdig opgespoord, ongeacht hun individuele risicoprofiel. De leeftijd op zich geldt als een belangrijke risicofactor, vooral omdat de prevalentie van diabetes mellitus type 2 in deze leeftijdsgroep al aanzienlijk is.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Bij personen van 65 jaar en ouder is het algemene risico op diabetes verhoogd, ongeacht het individuele risicoprofiel. Screening in deze leeftijdsgroep is dan ook aangewezen om diabetes op te sporen en tijdig te behandelen.

### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten, en zeker 65-plussers, zijn bereid om hun glykemie te laten bepalen in het kader van de screening of de diagnose van diabetes mellitus type 2. We verwachten geen verschillen in waarden en voorkeuren in bepaalde subpopulaties.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening via nuchtere glucosebepaling wordt in België volledig terugbetaald, en heeft slechts een beperkte financiële impact op de gezondheidsuitgaven.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen grote verschillen op het vlak van gezondheids(on)gelijkheid met betrekking tot de aanbeveling.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

65-plussers vragen vaak spontaan een jaarlijkse 'check-up'. Het is dan ook goed haalbaar om bij deze groep systematisch te screenen op diabetes.

## Rationale

De richtlijnen van Domus Medica (87), NHG (85) en ADA (86) geven geen absolute afkappleeftijd voor algemene screening op diabetes.

De aanbeveling stoelt op 2 kosteneffectiviteitsstudies (166), (167), waaruit blijkt dat de kosteneffectiviteit van algemene screening toeneemt bij een hogere startleeftijd, zeker vanaf de leeftijd van 65 jaar. Bovendien geven epidemiologische gegevens aan dat de prevalentie van diabetes type 2 sterk stijgt, tot meer dan 20% van de bevolking, vanaf de leeftijd van 65 jaar (183).

**Besluit:** op basis van indirect bewijs dat algemene screening bij alle 65-plussers kosteneffectief is en dat de prevalentie vanaf de leeftijd van 65 jaar sterk stijgt, formuleren we een aanbeveling voor algemene screening vanaf 65 jaar op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## 6.2 Welke labotests zijn nuttig/overbodig om te screenen op en de diagnose te stellen van diabetes mellitus type 2?

## Practice Statement

Bepaal nuchtere glykemie op een veneus bloedstaal en stel de diagnose van diabetes na 2 nuchtere glykemiebepalingen (op verschillende dagen) van  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/L) (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

**Praktisch advies**

Bepaal een nuchtere glykemie op een veneus bloedstaal. Nuchter betekent dat de patiënt minstens 8 uur voor de laboratoriumtest niets meer heeft gegeten of gedronken (behalve water, koffie of thee zonder melk of suiker).

Bij meting van een niet-nuchtere glykemie is er een grote twijfelzone aangezien het resultaat wordt beïnvloed door het tijdstip van de meting na de maaltijd, de hoeveelheid en de samenstelling van de voeding en de snelheid van de maaglediging.

De bepaling van een nuchtere plasmagluucose (NPG) is een niet-invasieve en terugbetaalde labotest voor screening op diabetes mellitus. Een nuchtere glykemie van  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7$  mmol/L) kan al wijzen op diabetes. Vermits de diagnose een grote impact heeft, moet een abnormale nuchtere glykemie steeds worden bevestigd. Stel de diagnose daarom pas na 2 nuchtere glykemiebepalingen op verschillende dagen met een waarde  $\geq 126$  mg/dL. Een nuchtere glykemie  $< 100$  mg/dL is normaal. Een glykemie tussen 100 en 125 mg/dL wordt gedefinieerd als een gestoorde nuchtere glykemie (GNG). Een GNG verhoogt het risico om diabetes te ontwikkelen.

Een willekeurige glykemiebepaling heeft enkel diagnostische waarde bij diabetes mellitus type 2 wanneer klassieke symptomen van hyperglykemie aanwezig zijn, zoals polyurie, polydipsie en/of onverklaarde vermagering. Een willekeurige glykemie  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) bij een patiënt met de klassieke symptomen van hyperglykemie volstaat eveneens als criterium voor de diagnose.

Bij het transport van een plasmagluucosestaal daalt de glucoseconcentratie met ongeveer 10 mg/dL per uur door in vitro glycolyse door rode bloedcellen, zelfs bij gebruik van afnamebuizen met natriumfluoride, vooral bij hoge temperaturen boven 25°C. Deze daling kan leiden tot een 'vals normale of lage' glykemiewaarde wanneer het staal meerdere uren onderweg is naar het laboratorium. In natriumfluoridebuizen 'stabiliseert' de glucoseconcentratie doorgaans na 1 tot 4 uur, terwijl ze in serum blijft dalen (91).

Voor de screening van diabetes wordt zowel de meting via een glucosemeter als de bepaling van glucosurie afgeraden. Glucosemeters hebben een foutenmarge van 15-20% en geven enkel betrouwbare screeningsresultaten bij uitgesproken hoge of lage waarden. Bovendien zijn niet alle meters op dezelfde manier geijkt (sommige op plasma, andere op volbloed). De bepaling van glucosurie heeft een lage sensitiviteit (21% tot 64%), waardoor veel gevallen van diabetes worden gemist. Bij toevallig vastgestelde glucosurie volgt een diagnostische glykemiebepaling.

HbA1c is ook geschikt voor de screening en diagnose van diabetes mellitus. Er bestaan goede standaardiseringsprocedures voor de bepaling ervan. Voor de diagnose van diabetes mellitus type 2 via HbA1c is tweemaal een waarde  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) vereist. Aangezien de patiënt niet nuchter hoeft te zijn, is deze test praktischer. Hoewel HbA1c iets minder sensitief is dan een nuchtere glykemiebepaling, is het wel iets specifieker, wat resulteert in minder vals-positieve resultaten. Daarom is de bepaling van plasmagluucose bijzonder geschikt voor de screening, terwijl HbA1c in tweede instantie (na 2 verhoogde waarden) de diagnose kan bevestigen.

Voor de diagnose van diabetes wordt HbA1c niet terugbetaald.

**Van bewijs naar aanbeveling****Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Screening op diabetes mellitus type 2 via nuchtere glykemiebepaling biedt voordelen ten opzichte van screening met HbA1c:

- Een nuchtere glykemiebepaling heeft betere diagnostische eigenschappen dan HbA1c, dat minder gevoelig is om de diagnose van diabetes mellitus type 2 te kunnen stellen (meer vals-negatieve resultaten en dus meer gemiste diagnoses).
- De bepaling van HbA1c is in België niet terugbetaald in kader van screening (wel bij een gekende diagnose).

**Kwaliteit van bewijs**

Aanbeveling op basis van indirect bewijs over de diagnostische waarde van verschillende tests.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten zijn bereid om hun glykemie te laten bepalen in het kader van de screening of de diagnose van diabetes mellitus type 2. We verwachten geen verschillen in waarden en voorkeuren in bepaalde subpopulaties.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De jaarlijkse bepaling van nuchtere glykemie wordt in België volledig terugbetaald. De kostprijs voor het RIZIV voor de bepaling van glucose is beperkt. De aanbeveling houdt rekening met de bijkomende kostprijs van HbA1c als screeningstest. HbA1c-screening valt buiten de RIZIV-terugbetaling en wordt rechtstreeks aangerekend aan de ambulante patiënt.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België is de toegang tot bloedname voor nuchtere glykemiebepaling gelijk voor alle patiëntengroepen. Door de relatief lage kostprijs van deze bepaling verwachten we geen grote verschillen. Wel vereist de test dat de patiënt nuchter is, wat impliceert dat sommige patiënten extra op consultatie moeten komen voor de bloedname. Dat vraagt een zekere mate van engagement van patiënten.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een bloedname voor een nuchtere glykemiebepaling is vlot uitvoerbaar in een eerstelijnspraktijk, zowel voor de patiënt als voor de zorgverlener.

## Rationale

Deze aanbeveling stoelt op internationale richtlijnen van de American Diabetes Association (ADA) (86) en van het NHG (85) en 2 meta-analyses die de waarde van tests onderzochten voor de screening en diagnose van diabetes mellitus type 2 (waarvan 1 netwerk meta-analyse):

- Volgens de ADA-richtlijn kan de diagnose van diabetes worden gesteld op basis van HbA1c-criteria of plasmaglucosecriteria, dus nuchter, 2 uur postprandiaal na een 75 g orale glucozetolerantie test(OGTT) of willekeurig bij aanwezigheid van typische symptomen van hyperglykemie. De detectiegraad van de tests is echter verschillend. De ADA geeft zowel criteria aan voor de nuchtere glykemie, de at random glykemie, de orale glucose tolerantietest en HbA1c.
- De richtlijn van NHG raadt HbA1c af voor screening. HbA1c kan alleen worden gebruikt voor de screening als aanvulling op een glucozetest en onder strikte kwaliteitseisen.
- In de 2 meta-analyses gevonden tijdens ons literatuuronderzoek werd de OGTT ( $\geq 200$  mg/dL na 2 uur) gehanteerd als referentietest. De OGTT is een zeer betrouwbare test om de diagnose van diabetes mellitus type 2 te stellen, maar moeilijk uitvoerbaar in een eerstelijnspraktijk vanwege de wachttijd van 2 uur voor de bloedname.
  - De meta-analyse van Kaur et al. (92) includeerde 37 studies naar de diagnostische waarde van de verschillende tests. De gepoolde sensitiviteit van HbA1c bij een cut-off van 6,5% bedroeg 50% (95%-BI 42-59%), wat betekent dat bijna de helft van de personen met diabetes type 2 niet wordt opgespoord. Bij een optimale cut-off van 6,03% heeft HbA1c een sensitiviteit van 73,9% (95%-BI 68-79,1 %), wat nog steeds lager is dan die van de plasmaglucozetest (met name 82,3 %) met een optimale cut-off van 104 mg/dL (95%-BI 74,6-88,1 %). Daardoor is de kans op vals-negatieve resultaten groter bij screening met HbA1c.
  - De netwerk meta-analyse van Duong et al. (93) is gebaseerd op 73 studies waarin de diagnostische waarde van HbA1c, nuchtere glucose en hun combinatie werden vergeleken, met OGTT als referentietest. De combinatie van HbA1c en nuchtere glucose scoorde het hoogst qua sensitiviteit, met name 64% (95%-BI 51-75%). Een nuchtere plasmaglucozebepaling had daarentegen een hogere specificiteit van 98% (95%-BI 97-98 %) en een positieve likelihood ratio (LR+) van 21,94 (95%-BI 15,04-31,88) dan HbA1c, dat een specificiteit had van 95% en een LR+ van 13,36.

Wegens de betere diagnostische eigenschappen (hogere specificiteit, betere sensitiviteit en LR+ in vergelijking met HbA1c), heeft een plasmaglucozebepaling de voorkeur om zowel diabetes op te sporen als met grotere zekerheid diabetes te kunnen uitsluiten (wat de bedoeling is van screening). Bovendien is het gebruik van HbA1c als test duurder.

**Besluit:** op basis van indirect bewijs met betrekking tot de diagnostische waarde van de verschillende tests, besliste de richtlijnontwikkelingsgroep gekozen om nuchtere glykemie als eerste keuze naar voor te schuiven om diabetes mellitus type 2 op te sporen of met grotere zekerheid uit te sluiten. Deze test is ingeburgerd, praktisch in gebruik en goedkoop.

## 6.3 Welk tijdsinterval hanteren tussen de labotests voor screening/diagnostiek naar diabetes mellitus type 2?

### Consensus

- De aanbevolen herhalingsfrequentie van screening bij personen tussen 25 en 45 jaar is (**aanbeveling op basis van consensus**):
  - om de 3 jaar bij een normale glykemie (<100 mg/dL),
  - jaarlijks bij gestoorde nuchtere glykemie (100-126 mg/dL),
  - jaarlijks bij een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes.
- De aanbevolen herhalingsfrequentie van screening bij personen tussen 45 en 65 jaar is (**aanbeveling op basis van consensus**):
  - jaarlijks bij een verhoogd risicoprofiel (FINDRISC-score  $\geq 12$ ),
  - jaarlijks bij gestoorde nuchtere glykemie (100-126 mg/dL),
  - jaarlijks bij een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes,
  - in alle andere gevallen: om de 3 jaar met nieuwe berekening van FINDRISC-score.
- Bij stresshyperglykemie controleer opnieuw buiten de acute periode, daarna jaarlijks (**aanbeveling op basis van consensus**).
- Screen alle 65-plussers jaarlijks, ongeacht de glykemiewaarde (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

De herhalingsfrequentie hangt af van het risicoprofiel van de patiënt en verschilt ook per leeftijdscategorie:

- Bij personen tussen 25 en 45 jaar hangt de herhalingsfrequentie van screening af van de glykemiewaarde;
- Bij 65-plussers zonder chronische aandoening en/of met een lage FINDRISC-score, kan het aangewezen zijn om minder frequent te screenen dan jaarlijks.

Onder stresshyperglykemie verstaan we een glykemiewaarde >126 mg/dL nuchter bij medische stress zoals infectie, trauma, chirurgie of bepaalde medicatie zoals corticoiden.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het regelmatig opvolgen van de glykemiewaarden op basis van het risicoprofiel van de patiënt biedt belangrijke voordelen: een tijdige diagnose van diabetes mellitus type 2 en daarmee minder kans op complicaties.

Door bij een normale glykemiewaarde een herhalingsfrequentie van 3 jaar aan te bevelen, streven we ernaar om overbodige bepalingen te vermijden en de screening te beperken tot een zinvolle frequentie.

#### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Aangezien de herhalingsfrequentie afhangt van het individuele risicoprofiel of vroeger vastgestelde verhoogde waarden, verwachten we geen grote variatie in waarden of voorkeuren. Door expliciete aanbevelingen voor

herhalingsintervallen vast te leggen, bieden we zorgverleners een duidelijk en uniform kader om patiënten te informeren over zowel de noodzaak als de beperkingen van een glucosebepaling.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Screening via nuchtere glucosebepaling wordt in België volledig terugbetaald, en heeft slechts een beperkte financiële impact op de gezondheidsuitgaven.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen grote verschillen op het vlak van gezondheids(on)gelijkheid met betrekking tot de aanbeveling.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's.

#### Haalbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Om een goede opvolging te verzekeren en te voorkomen dat zorgverleners grote groepen patiënten uit het oog verliezen, moeten ze in het elektronisch medisch dossier gebruikmaken van de mogelijkheden van standaard codering en planning.

### Rationale

De aanbeveling stoelt niet op (direct of indirect) bewijs aangezien het meest geschikte screeningsinterval voor diabetes niet eenduidig is vastgesteld (94).

Bij personen met een normale glykemiewaarde hanteert men een interval van 3 jaar. Dat beperkt het aantal te bevestigen vals-positieve resultaten en zorgt ervoor dat personen met een vals-negatief resultaat binnen een aanvaardbare termijn opnieuw worden getest, vóór het optreden van mogelijke complicaties van diabetes (94).

Bij een verhoogd risico wordt een hogere screeningsfrequentie aanbevolen, meer bepaald jaarlijks bij een gestoorde nuchtere glykemie, een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes en een FINDRISC-score  $\geq 12$ .

**Besluit:** het screeningsinterval is niet gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. De richtlijnontwikkelingsgroep besliste om een aanbeveling te formuleren op basis van formele consensus (bereikt via een Delphi-consensusprocedure).

## 6.4 Welke labotests zijn nuttig/overbodig om de glykemie op te volgen bij patiënten met diabetes mellitus type 2, en aan welke frequentie?

### Practice Statement

Bepaal nuchtere glykemie en HbA1c (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):

- minstens 2x per jaar (dus 6-maandelijks) wanneer de diabetes goed onder controle is;
- frequenter (om de 3 maanden) wanneer:
  - de behandeldoelen niet worden bereikt;
  - de behandeling recent werd gewijzigd;
  - de gezondheidsstatus wijzigt.

## Praktisch advies

Voor de opvolging van de glykemie bij patiënten met een bevestigde diagnose van diabetes mellitus type 2 gebruikt men de combinatie van de nuchtere glykemie en HbA1c. De bepaling van HbA1c wordt in dat geval terugbetaald, in tegenstelling tot gebruik van de test voor screening op diabetes mellitus type 2, waarvoor geen terugbetaling is voorzien.

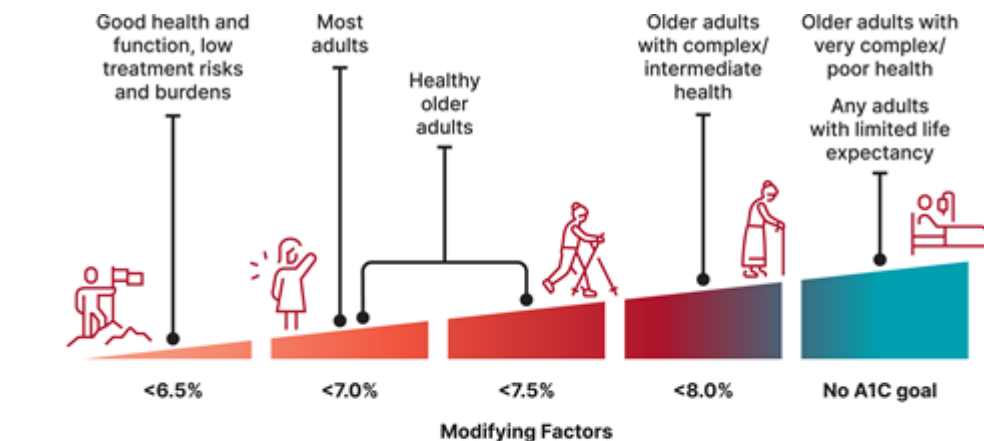
De waarde van de nuchtere glucose weerspiegelt een momentopname van het bloedsuikerniveau op het tijdstip van de bloedname. Deze waarde is gevoelig voor tijdelijke invloeden zoals ziekte of acute stress. Daarentegen weerspiegelt HbA1c de gemiddelde glykemie over de voorbije 2 à 3 maanden en is daardoor minder gevoelig voor kortdurende schommelingen. Momenteel geldt HbA1c als de meest betrouwbare parameter voor glucosecontrole. Toch kan de meting worden beïnvloed door factoren zoals het hemoglobinegehalte in het bloed. Daardoor neemt de betrouwbaarheid af bij aandoeningen zoals anemie, sikkelcelziekte, hemodialyse, zwangerschap enz... Door beide tests te combineren, krijgen we een vollediger beeld van de glykemiestatus van de patiënt.

Bij een goede diabetescontrole is een tijdsinterval van 6 maanden tussen de labobepalingen verantwoord; meer glykemiebepalingen zijn in dat geval niet langer aanbevolen.

Bepaling van nuchtere glucose en HbA1c om de 3 maanden is nodig bij:

- onregelde glykemie: tekenen hiervan zijn frequente of ernstige episoden van hypo- of hyperglykemie.
- aanpassingen van de behandeling van de diabetes.
- veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt, waaronder het ontstaan van nieuwe comorbiditeiten, psychosociale problemen, het starten van nieuwe medicatie of een toename van kwetsbaarheid/frailty.

Stem de behandeldoelen af op het profiel van de patiënt. De streefwaarde voor HbA1c varieert per patiëntcategorie (zie figuur hieronder). Voor de meeste volwassen patiënten geldt een streefwaarde van <7 % als optimaal.



Modifying Factors	
Favor more stringent goal	Favor less stringent goal
Short diabetes duration	Long diabetes duration
Low hypoglycemia risk	High hypoglycemia risk
Low treatment risks and burdens	High treatment risks and burdens
Pharmacotherapy with cardiovascular, kidney, weight, or other benefits	Pharmacotherapy without nonglycemic benefits
No cardiovascular complications	Established cardiovascular complications
Few or minor comorbidities	Severe, life-limiting comorbidities

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een goede glykemiecontrole is belangrijk om complicaties te voorkomen. Bij een goede glykemiestatus volstaat controle om de 6 maanden. Dit interval vermindert de zorgbelasting voor de patiënt. Bij onregelde glykemiewaarden of medicatieaanpassingen is frequentere opvolging noodzakelijk (om de 3 maanden) om de behandeling sneller te kunnen bijsturen.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op indirect bewijs.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen grote verschillen in waarden en voorkeuren met betrekking tot de aanbevolen interventie.

In het EFFIMODI-onderzoek (140) kozen patiënten met een goede diabetescontrole doorgaans voor een 6-maandelijkse controle en patiënten die minder goed geregeld waren voor een 3-maandelijkse controle.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Door de herhalingsfrequentie af te stemmen op de mate van diabetescontrole, verwachten we dat de kosten voor de gezondheidszorg en deze groep patiënten zullen afnemen. Daarnaast biedt dit beleid zorgverleners een duidelijk en uniform kader om patiënten te informeren over de noodzaak en de grenzen van een glykemiecontrole.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen verschillen op het vlak van gezondheidsgelijkheid.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Niet elke patiënt is bereid om elke 3 maanden bloed te laten nemen. Patiëntengroepen met een minder goede glykemiecontrole hebben vaak een lagere therapietrouw en zijn daardoor minder geneigd om regelmatig (elke 3 maanden) een bloedonderzoek te ondergaan. Het EFFIMODI-onderzoek (140) toonde het omgekeerde aan.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Tot nu toe werd vaak een 3-maandelijkse controle aanbevolen voor alle patiënten met diabetes mellitus type 2. Een gedifferentieerde aanpak sluit beter aan bij de verwachtingen van de patiënt en de uiteindelijk te bereiken doelen. Hoewel het mogelijk enige aanpassing kan vragen om dit beleid te implementeren in de praktijk, verwachten we geen grote problemen op het vlak van haalbaarheid.

## Rationale

Deze aanbeveling stoelt op indirect bewijs afkomstig uit internationale richtlijnen. Er gebeurde geen bijkomend literatuuronderzoek:

- De richtlijnen van ADA (86) raden een bepaling van HbA1c aan minstens 2 keer per jaar, maar frequenter:
  - wanneer de behandeldoelen niet worden bereikt,
  - wanneer de gezondheidstoestand van de patiënt wijzigt;
  - bij regelmatige episodes van ernstige hypo- of hyperglykemie.
- De richtlijn van NHG (85) stelt dat een controle om de 6 maanden in principe volstaat bij patiënten met goede of aanvaardbare bloedglucose- en HbA1c-waarden, een stabiel lipidspectrum en een goed gereguleerde bloeddruk. Dit is indirect onderbouwd door het EFFIMODI-onderzoek (177), uitgevoerd in meer dan 100 Nederlandse huisartsenpraktijken, bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een redelijke cardiometabole controle. Na 18 maanden bleek dat halfjaarlijkse controle leidt tot dezelfde cardiometabole controle als een 3-maandelijkse controle, ongeacht de voorkeur van de patiënten. De streefwaarden voor glykemie en HbA1c zijn gebaseerd op extrapolatie van de resultaten van verschillende studies naar de effecten van intensieve behandeling, waaronder bevindingen van de UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) (178), ander onderzoek (184) en internationale consensusafspraken (85),(86).

**Besluit:** op basis van bovenstaande formuleerden we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## 6.5 Welke labotests zijn nuttig/overbodig om het cardiovasculair risico op te volgen en nefropathie op te sporen en op te volgen bij patiënten met diabetes mellitus type 2, en aan welke frequentie?

### Consensus

Bepaal jaarlijks cholesterol (totaal cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol) en triglyceriden bij alle patiënten met diabetes (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

Diabetes mellitus type 2 is geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Correctie van de cardiovasculaire risicofactoren kan dit risico aanzienlijk verlagen. Eén van de belangrijkste risicofactoren is het lipidenprofiel dat bij diabetespatiënten systematisch moet worden bepaald. Dit gebeurt aan de hand van volgende parameters: totaal cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol en triglyceriden.

Daarnaast is het belangrijk om ook andere risicofactoren in kaart te brengen, waaronder bloeddruk, rookstatus, BMI en buikomtrek, persoonlijke en familiale cardiovasculaire antecedenten en albuminurie.

Op basis van consensus is beslist om het lipidenprofiel jaarlijks te bepalen. Bij patiënten met recent gediagnosticeerde (<10 jaar) goed gecontroleerde diabetes zonder hyperlipidemie (LDL-cholesterol <70 mg %) wordt een minder frequente controle geadviseerd.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Het in kaart brengen van het cardiovasculair risicoprofiel is belangrijk om tijdig gepaste maatregelen te kunnen nemen (levensstijl en medicamenteuze behandeling). Bij patiënten met diabetes ligt de streefwaarde voor LDL-cholesterol lager dan bij personen zonder diabetes. Daarom is de bepaling van het cardiovasculaire risicoprofiel cruciaal om de aanpak (zowel medicamenteus als niet-medicamenteus) tijdig te kunnen optimaliseren.

#### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De meeste patiënten met diabetes zijn bereid om hun lipidenwaarden te laten bepalen om, zo nodig, hun cardiovasculair risico te verlagen. We verwachten geen grote verschillen qua waarden en voorkeuren in bepaalde subpopulaties.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De bepaling van het lipidenprofiel gebeurt via relatief goedkope tests, die worden terugbetaald door het RIZIV. Het formuleren van een duidelijke aanbeveling voor de frequentie van opvolging van lipidenwaarden onder behandeling kan een kostenbesparing opleveren ten opzichte van de huidige situatie, waarin vaak (te) frequente controles plaatsvinden.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België is de toegang tot bloedname gelijk voor alle patiëntengroepen. Door de relatief lage kostprijs van een lipidenbepaling verwachten we geen grote verschillen.

## Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's.

Het doel is het bereiken van een effectieve lipidencontrole om cardiovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes te voorkomen.

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk, zeker bij patiënten met diabetes. De voorgestelde jaarlijkse controle kan leiden tot een daling van het aantal bloednames voor lipidenbepaling, dat momenteel vaak hoger ligt dan noodzakelijk.

## Rationale

Vorige versie van de richtlijn van Domus Medica (87) en de richtlijnen van NHG (85) en ADA (86) bevelen aan om het lipidenprofiel te bepalen bij alle patiënten met diabetes. Dit stoelt op het verhoogde risico op coronaire hartziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2, in vergelijking met de algemene bevolking. De standaard SCORE-II (OP)-tabellen zijn niet bruikbaar bij deze patiëntengroep. Daarom zijn in 2023 afzonderlijke SCORE-II-tabellen ontwikkeld voor patiënten met diabetes (95), waarmee men het cardiovasculair risico in deze groep patiënten nauwkeurig kan kwantificeren.

**Besluit:** de herhalingsfrequentie is niet gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. De richtlijnontwikkelingsgroep besliste daarom om een aanbeveling te formuleren op basis van formele consensus (bereikt via een Delphi-consensusprocedure).

## Practice Statement

Bepaal jaarlijks eGFR (op basis van serumcreatinine) en albumine-creatinineratio (ACR) in de urine. Herhaal de bepaling op een midstream-urinestaal van de eerste ochtendurine in geval van een positief ACR-resultaat (ACR  $\geq 30$  mg/g) (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

## Praktisch advies

Een positief urinestaal moet steeds worden bevestigd door een nieuwe afname. Alleen bij zeer hoge ACR-waarden ( $>6$  mg/mmol of 53 mg/g) kan 1 urinestaal volstaan om de diagnose van nefropathie te stellen.

Bij een afwijkend resultaat is het verdere beleid, zoals beschreven onder *sectie 5 (Chronische nierinsufficiëntie)*, van toepassing.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De bepaling van de nierfunctie is belangrijk omdat dit een impact heeft op de behandelmogelijkheden en de medicatiedoseringen. Nefropathie is een belangrijke complicatie van diabetes. Vroegtijdige opsporing is daarom cruciaal en heeft overigens consequenties voor de behandeling.

### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling op basis van indirect bewijs.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Patiënten met diabetes zijn relatief weinig vertrouwd met het risico op chronische nierinsufficiëntie. Daardoor hechten ze minder waarde aan deze screening. Een eerstelijnspraktijk kan deze personen informeren en motiveren voor

screening. Aangezien zij reeds worden opgevolgd voor bestaande comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie), verwachten we niet dat een jaarlijkse bepaling van de nierfunctie zal leiden tot grote verschillen in waarden en voorkeuren.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Uit de systematische review van Rokhman et al. (28) blijkt dat screening op chronische nierinsufficiëntie in een populatie met diabetes kosteneffectief kan zijn. Patiënten met diabetes worden vanwege hun onderliggend risico al opgevolgd in de eerste lijn, waardoor screenen op chronische nierinsufficiëntie weinig extra middelen vraagt.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Aangezien patiënten met diabetes al worden opgevolgd voor hun bestaande comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie), verwachten we niet dat een jaarlijkse bepaling van de nierfunctie aanleiding zal geven tot verschillen in gezondheidsgelijkheid.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Patiënten met diabetes worden regelmatig opgevolgd in het kader van glykemiecontrole en cardiovasculair risicobeheer. Screening op chronische nierinsufficiëntie kan doorgaans plaatsvinden tijdens deze opvolgmomenten en vraagt dus geen extra inspanningen van patiënten en zorgverleners.

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Dankzij de regelmatige opvolging is een jaarlijkse screening op chronische nierinsufficiëntie goed haalbaar in een eerstelijnspraktijk. Wel is het belangrijk extra aandacht te besteden aan het feit dat, naast een bloedonderzoek, ook een urinestaal nodig is voor de bepaling van de ACR.

### Rationale

Deze aanbeveling is gebaseerd op de vorige richtlijn van Domus Medica (96) en de richtlijnen van NHG (97), ADA (98) en KDIGO (26). Deze richtlijnen baseren zich op meerdere studies die hebben aangetoond dat 20 tot 40% van de patiënten met diabetes nefropathie ontwikkelt (99),(100). Diabetes is de meest voorkomende oorzaak van chronisch nierfalen met nood aan niertransplantatie of dialyse. Bovendien verhoogt diabetische nefropathie het cardiovasculaire risico aanzienlijk (101). Er is dus een duidelijk verband tussen diabetes en nefropathie.

Daarnaast geeft de systematische review door Rokhman et al. (102) aan dat screening op chronische nierinsufficiëntie bij personen met diabetes overwegend kosteneffectief is.

**Besluit:** op basis van indirect bewijs afkomstig uit de richtlijnen en het bewijs met betrekking tot kosteneffectiviteit formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk om patiënten met diabetes jaarlijks te screenen via eGFR en ACR.

## 6.6 Welke labotests zijn nuttig/overbodig voor de opstart en bij de opvolging van medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2?

### Practice Statement

Bepaal de nierfunctie (eGFR) voor de opstart van diabetesmedicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en herhaal dit jaarlijks (**aanbeveling op basis van goede praktijk**).

## Praktisch advies

Voor verschillende klassen van antidiabetica is het belangrijk om de nierfunctie te bepalen voor de start van de behandeling en dit nadien regelmatig te herhalen:

- **Metformine:**
  - Een veilige opstart en maximale dagelijkse dosering van metformine zijn afhankelijk van de nierfunctie.
  - Voor de start van de behandeling is het aangewezen om de eGFR te bepalen.
  - Tijdens de behandeling is jaarlijkse controle aanbevolen om eventuele achteruitgang van de nierfunctie tijdig te detecteren en de dosis, zo nodig, aan te passen.
  - Bij patiënten met een verhoogd risico op achteruitgang van de nierfunctie (zoals oudere personen, inname van nefrotoxische medicatie) wordt frequentere monitoring geadviseerd: elke 3 tot 6 maanden.
  - Metformine is gecontra-indiceerd bij een eGFR <30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.
  - Bij een eGFR tussen 30 en 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> wordt niet meer aanbevolen om metformine op te starten.
  - Bij patiënten die al metformine nemen, raden we een dosisvermindering aan vanaf eGFR <45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.
- **Sulfonylureumderivaten (hypoglykemiërende sulfamiden):**
  - Voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie, vooral bij middelen met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.
- **DPP4-inhibitoren (gliptines)**
  - De juiste dosering is afhankelijk van de nierfunctie. Daarom is een bepaling belangrijk. Bij de meeste gliptines (DPP4-inhibitoren) wordt dosisreductie aanbevolen vanaf een eGFR <45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Omdat linagliptine via de lever wordt geklaard, is hierbij geen dosisreductie nodig bij nierinsufficiëntie.
- **SGLT2-inhibitoren**
  - De werkzaamheid van deze klasse is afhankelijk van de nierfunctie.
    - Bij een eGFR van <30-45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> kunnen bijkomende antidiabetica nodig zijn om een goede glykemiecontrole te behouden.
    - Vanaf een eGFR <30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> wordt de opstart van een SGLT2-inhibitor afgeraden.
    - Een lichte daling van de eGFR na opstart is mogelijk, maar heeft doorgaans geen klinische of therapeutische consequenties.
    - SGLT2-inhibitoren moeten worden gestopt bij niervervangende therapie, zoals dialyse.
- **GLP-1 analogen en gecombineerde GIP/GLP-1 analogen**
  - Er is geen contra-indicatie bij nierinsufficiëntie, maar de gegevens bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) zijn beperkt.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De bepaling van de nierfunctie voor de opstart van diabetesmedicatie biedt meer voordelen dan nadelen. Hun dosering is immers afhankelijk van de nierfunctie. Een voorafgaande evaluatie staat garant voor een veilige en effectieve behandeling.

### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling op basis van indirect bewijs.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Sommige patiënten kunnen terughoudend zijn tegenover een extra bloedname voorafgaand aan de opstart van medicatie. Deze mogelijke weerstand kan in een eerstelijnspraktijk goed worden opgevangen. Voor de verdere jaarlijkse opvolgfrequentie verwachten we geen verschillen in waarden en voorkeuren omdat deze controle aansluit bij de bestaande jaarlijkse opvolging.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Er zijn geen hoge kosten verbonden aan de toepassing van deze aanbeveling, noch voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

## Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsgelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

## Aanvaardbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling vraagt een verandering in de huidige praktijkvoering. Momenteel bepalen slechts weinig zorgverleners in de eerste lijn proactief de nierfunctie vóór opstart van antidiabetica. In de praktijk wordt vaak teruggegrepen naar de nierfunctie uit de meest recente bloedname. De bereidheid om bestaande routines aan te passen is bepalend voor een succesvolle implementatie van de aanbeveling.

## Haalbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling impliceert een extra bloedafname vóór de opstart van (nieuwe) medicatie. Dat kan een nadeel vormen voor de haalbaarheid. Anderzijds verwachten we geen haalbaarheidsproblemen voor de jaarlijkse opvolging omdat bij patiënten met diabetes immers al een jaarlijkse eGFR-bepaling wordt aanbevolen.

## Rationale

In internationale richtlijnen worden, met uitzondering van de bepaling van vitamine B12, geen specifieke aanbevelingen geformuleerd voor labobepalingen bij de opstart van diabetesmedicatie. De richtlijnen van ADA (86) en NHG (85) vermelden per medicatieklasse wel specifieke aandachtspunten, klinische beschouwingen of gekende ongewenste effecten, onder andere met betrekking tot de nierfunctie.

De richtlijn van ADA stelt dat bij een verminderde nierfunctie het best gekozen wordt voor een antidiabeticum dat het risico op hypoglykemie, cardiovasculaire morbiditeit en verdere progressie van de nierinsufficiëntie verlaagt (86).

Voor elke medicatieklasse gebeurde een bijkomend literatuuronderzoek en raadpleegden we het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (103).

Metformine kan veilig worden gebruikt bij een eGFR  $\geq 30$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (104). Bij acuut nierfalen en een eGFR  $< 30$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup> verhoogt de kans op melkzuuracidose (105).

Bij gebruik van sulfonylurea is er bij verminderde nierfunctie eveneens een verhoogd risico op melkzuuracidose (106) en hypoglykemie.

De meeste gliptines worden via de nieren geklaard. Een verminderde nierfunctie kan hun farmacokinetiek beïnvloeden (107).

Ook voor de start van SGLT2-inhibitoren is een bepaling van nierfunctie nuttig (108).

Er werd geen specifieke informatie gevonden over het gebruik van GLP-1-analogen bij verminderde nierfunctie.

**Besluit:** er is indirect bewijs voor het nut van een nierfunctiebepaling vóór de opstart van nagenoeg alle klassen van antidiabetica. Daarom formuleerden we een aanbeveling op basis van goede praktijk (Good Practice Statement of GPS).

## Practice Statement

- Bepaal vitamine B12 bij personen die worden behandeld met metformine in volgende gevallen (**aanbeveling op basis van goede praktijk**):
  - een langdurige metforminebehandeling  $> 4$  jaar;
  - een metforminebehandeling aan hoge dosis  $\geq 1.500$  mg/dag.
- Herhaal deze bepaling om de 2 jaar (**aanbeveling op basis van consensus**).

## Praktisch advies

Metformine kan het serumgehalte van vitamine B12 verlagen door een verminderde gastro-intestinale absorptie van vitamine B12. Vitamine B12-deficiëntie bij patiënten die metformine nemen, varieert, maar kan tot 30% van alle patiënten met diabetes treffen.

Routinematig aanvragen van vitamine B12-bepaling is niet aanbevolen. Het risico op vitamine B12-deficiëntie neemt toe bij hogere doseringen en bij een langdurig gebruik van metformine (meer dan 4-5 jaar). In dergelijke gevallen is het aangewezen om het vitamine B12-gehalte te

controleren, bij voorkeur om de 2 jaar.

Een frequentere screening, bijvoorbeeld jaarlijks, is zinvol wanneer:

- de vitamine B12-waarde dicht bij de grens van deficiëntie ligt;
- er reeds een daling van de waarde werd vastgesteld;
- er klinische tekenen zijn van een vitamine B12-deficiëntie.

Andere risicofactoren voor een vitamine B12-deficiëntie zijn onder meer:

- Onverklaarde macrocytaire anemie,
- Perifere en/of autonome neuropathie,
- Medicatiegebruik, zoals maagzuurremmers (protonpompinhibitoren), colchicine,
- Verminderde vitamine B12-absorptie, bijvoorbeeld als gevolg van maagdarmoperaties, ziekte van Crohn,
- Veganistisch dieet.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een behandeling met metformine kan het serumgehalte van vitamine B12 verlagen. Een vitamine B12-deficiëntie kan leiden tot macrocytaire anemie, met klachten zoals moeheid en hoofdpijn, en daarnaast zenuwstoornissen zoals voosheid of tintelingen in vingers en tenen. Aangezien een vitamine B12-deficiëntie eenvoudig te behandelen is, is het zeker zinvol om deze in bepaalde gevallen tijdig te detecteren.

### Kwaliteit van bewijs

De aanbeveling voor de bepaling van vitamine B12 bij personen die behandeld worden met metformine is gebaseerd op indirect bewijs. De herhalingsfrequentie is gebaseerd op formele consensus.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Een controle van het vitamine B12-gehalte heeft tot doel mogelijke ongewenste effecten van de behandeling met metformine op te sporen. Wanneer de zorgverlener het nut van deze bijkomende bepaling duidelijk toelicht, verwachten we geen verschillen in waarden en voorkeuren tussen de verschillende patiëntengroepen. Bovendien kan deze controle eenvoudig worden geïntegreerd in het bestaande pakket labocontroles voor deze patiëntengroep. Patiënten ervaren doorgaans geen weerstand tegen een bloedonderzoek om een vitaminedeficiëntie op te sporen.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De RIZIV-tussenkomst voor de bepaling van vitamine B12 is beperkt tot 1 analyse per kalenderjaar. Voor een vitamine B12-bepaling wordt een belangrijke kostprijs aangerekend aan het RIZIV.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

In België is de toegang tot bloedname gelijk voor alle patiëntengroepen. Door de relatief lage kostprijs van een vitamine B12-bepaling verwachten we geen grote verschillen.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling. Bloednames behoren tot de routinezorg geboden in een eerstelijnspraktijk. Een bloedonderzoek is weinig belastend voor patiënten, met minimale risico's. De bepaling van vitamine B12 kan worden gecombineerd met de bepaling van andere bloedwaarden. Het is wel belangrijk dat de zorgverlener uitleg geeft over de reden en het nut van deze bepaling.

## Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Bloednames maken deel uit van de dagelijkse praktijk in een eerstelijnspraktijk. De vitamine B12-bepaling kan in veel gevallen gewoon bij aangevraagd worden bij de andere bepalingen ter controle van de diabetes.

## Rationale

Er gebeurde een systematisch literatuuronderzoek naar studies over de relatie tussen metforminegebruik en vitamine B12-gehalte. De aanbeveling stoelt op indirect bewijs over het werkingsmechanisme, de behandelingsduur en -dosis van metformine, afkomstig uit 2 systematische reviews:

- De systematische review van Atkinson et al. (2024) (109) includeerde 21 studies en vond in 17 studies een associatie tussen het gebruik van metformine en vitamine B12-gehalte. De subgroepanalyse vond een verband tussen de duur van de behandeling, de metforminedosis, de leeftijd en de etniciteit enerzijds en het risico op daling van vitamine B12 anderzijds.
- De systematische review van Khattab et al. (2023) (110) toont vooral dat hogere dosissen metformine leiden tot meer vitamine B12-deficiëntie.

**Besluit:** om bovenstaande redenen formuleren we een aanbeveling op basis van goede praktijk voor de bepaling van vitamine B12 (Good Practice Statement of GPS). De herhalingsfrequentie is gebaseerd op formele consensus bereikt via een Delphi-consensusprocedure.

## 7. Hartfalen

### 7.1 Welke labotests zijn nodig om de diagnose van chronisch hartfalen te stellen?

#### Zwakke aanbeveling

Als op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose onzeker blijft, laat dan natriuretische peptiden (NP) opsporen, eventueel voorafgegaan door een elektrocardiogram (ecg), om hartfalen uit te sluiten (**GRADE 2C: zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs**).

#### Praktisch advies

Bepaling van natriuretische peptiden (NP) wordt aanbevolen om hartfalen uit te sluiten, als de diagnose onzeker blijft. We verkiezen de NT-proBNP gezien de langere halfwaardetijd.

De interpretatie van de waarde is afhankelijk van leeftijd en andere factoren:

- Grenswaarden NT-proBNP bij vermoeden van hartfalen:

Leeftijd	NT-proBNP	NT-proBNP
<75 jaar	<125 pg/ml	>125 pg/ml
>75 jaar	<450 pg/ml	>450 pg/ml
<b>Interpretatie</b>	<b>Hartfalen onwaarschijnlijk</b>	<b>Hartfalen waarschijnlijk</b>

- Grenswaarden NT-proBNP bij acute symptomen van hartfalen:

NT-proBNP	Uitsluiten	Aantonen	Grijze zone*
<50 jaar	<300 pg/ml	>450 pg/ml	300-450 pg/ml
50- 75 jaar	<300 pg/ml	>900 pg/ml	300-900 pg/ml
>75 jaar	<300 pg/ml	>1.800 pg/ml	300-1.800 pg/ml

\* Waarden binnen de grijze zone moeten worden geïnterpreteerd in functie van de kliniek en eventueel storende factoren. Patiënten in de grijze zone worden het best verwezen naar de specialist.

Houd er rekening mee dat NP-waarden dalen na de start van de symptomatische behandeling voor hartfalen, zoals met diuretica. Daardoor neemt de sensitiviteit van de test af.

Het is aanbevolen om de bepaling van NP-waarden te koppelen aan de evaluatie van de glomerulaire filtratieratio (GFR). De waarde stijgt ook bij voorkamerfibrillatie/atriale dilatatie. De bepaling van NP alleen kan niet dienen om hartfalen te bevestigen, maar is nuttig bij het uitsluiten van hartfalen en is dus een asymmetrisch argument.

De test wordt in België niet terugbetaald, ook niet in de ziekenhuissetting. Dat betekent dus een belangrijke kostprijs voor de patiënt.

Het is nuttig om eventueel vooraf een ecg uit te voeren. Een afwijkend ecg zorgt vaak al voor voldoende zekerheid om te de patiënt te verwijzen voor verdere diagnostiek van hartfalen. Is het ecg niet afwijkend, dan is het zeker nuttig om NP-waarden te bepalen, vooral bij suggestieve symptomen en tekenen. Het ecg is bijgevolg geen goede uitsluiter voor de diagnose van hartfalen.

#### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De bepaling van NP biedt het voordeel dat chronisch hartfalen met meer zekerheid kan worden uitgesloten.

---

### Kwaliteit van bewijs

Laag

Aanbeveling op basis van direct bewijs van lage zekerheid (wegens heterogeniteit tussen de onderzochte populaties (hartfalen met en zonder bewaarde ejectiefraction) en tussen de zorgsettings (studies in de eerste lijn versus gespecialiseerde setting).

---

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

---

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Een NP-bepaling wordt in België niet terugbetaald. Dat kan in sommige gevallen leiden tot terughoudendheid in gebruik.

---

### Gelijkheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Een NP-bepaling wordt in België niet terugbetaald, wat kan bijdragen aan gezondheidsongelijkheid.

---

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen met de aanvaardbaarheid van de aanbeveling.

---

### Haalbaarheid

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Het feit dat er geen terugbetaling voorzien is voor een NP-bepaling kan de praktische haalbaarheid van deze aanbeveling beperken.

### Rationale

Deze aanbeveling steelt op direct bewijs van lage zekerheid afkomstig uit de ESC guidelines (2021) (111), gegevens over de diagnostische waarde van NP in de eerste lijn (112) en de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

Volgens de ESC Guidelines (2021)(111) is de diagnose van chronisch hartfalen bij normale NP-waarden zeer onwaarschijnlijk. Zeer hoge waarden (in afwezigheid van andere oorzaken voor de stijging van de NP) maken de diagnose van hartfalen aannemelijk. De zekerheid van het directe bewijs over de diagnostische waarde van NP is laag wegens heterogeniteit tussen de onderzochte populaties (hartfalen met en zonder bewaarde ejectiefraction) en tussen de zorgsettings (studies in de eerste lijn versus gespecialiseerde setting).

Een ecg kan argumenten opleveren tegen de diagnose (112). Een patiënt met hartfalen met gedaalde ejectiefraction zal meestal geen normaal ecg-tracé vertonen. De specificiteit van een afwijkend ecg is relatief zwak voor de diagnose van hartfalen (ongeveer 60%), maar de sensitiviteit bedraagt 90% bij hartfalen met gedaalde ejectiefraction. Een normaal ecg verkleint de kans op hartfalen met gedaalde ejectiefraction, maar sluit hartfalen met bewaarde ejectiefraction niet uit. Suggestieve klachten en symptomen kunnen dan een aanleiding zijn om zeker een NP-bepaling te doen. In de groep oudere patiënten zijn er nog weinig die nog een volledig normaal ecg vertonen. In de BELFRAIL-studie had 63% van de patiënten zonder hartfalen een abnormaal ecg versus 85% van de patiënten met hartfalen (114).

**Besluit:** op basis van bovenstaande en rekening houdend met het feit dat er nog geen terugbetaling is voorzien, formuleren we een zwakke aanbeveling met lage zekerheid van bewijs voor het gebruik van NP om hartfalen uit te sluiten.

### Sterke aanbeveling

In het kader van een meer volledige oppuntstelling is een initieel labo-onderzoek aanbevolen naar rode en witte bloedcellen, hemoglobine, hematocriet, glykemie, eGFR (op basis van serum creatinine), kalium, natrium, TSH (thyroïdstimulerend hormoon) en een albumine-creatinineratio (ACR) op urine (**GRADE 1C: sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs**).

### Praktisch advies

Verder labo-onderzoek is nodig:

- voor de differentiaaldiagnose;
- om de prognose te bepalen;
- om de verdere behandeling te bepalen.

Bij cardiovasculair lijden, en dus ook bij hartfalen, is verdere screening op chronische nierinsufficiëntie aan te bevelen. Er is een duidelijk verband tussen een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en achteruitgang van de nierfunctie (eGFR). De screening gebeurt dan door middel van een bepaling van eGFR (op basis van creatinine) en albumine-creatinineratio (ACR) op urine.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

De aanbevolen labotests bieden een meerwaarde in de differentiaaldiagnose, in de bepaling van de prognose en bij de opstart van een verdere behandeling.

#### Kwaliteit van bewijs

Laag

Aanbeveling op basis van direct bewijs van lage zekerheid.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Deze labotests worden terugbetaald door het RIZIV.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Rationale

Deze aanbeveling werd overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (115) en ligt in lijn met de ESC-richtlijn van 2021 (116).

## 7.2 Welke labotests zijn nodig bij de start en de opvolging van medicatie voor chronisch hartfalen?

### Consensus

Controleer de nierfunctie (eGFR, creatinine), het serumnatrium en -kalium vóór de start en 1 à 2 weken na de start van de medicatie of bij dosisverhoging van diuretica, RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan), aldosteronantagonisten of ARNi (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

Zowel diuretica, RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan), aldosteronantagonisten als ARNi beïnvloeden de nierfunctie. Ze kunnen aanleiding geven tot ionenstoornissen (hyper- en hypokaliëmie, hyponatriëmie). Daarom is regelmatige opvolging van de nierfunctie en ionen noodzakelijk, zowel vóór de opstart van de medicatie als 1 à 2 weken na elke dosisverandering.

Kort na opstart kunnen SGLT-2-inhibitoren een initiële daling geven van de nierfunctie. Ze hebben op middellange termijn evenwel een protectief effect waardoor opvolging van deze medicatie minder noodzakelijk is.

Opstart van een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan), aldosteronantagonist en ARNi bij een eGFR <30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> vindt idealiter plaats in de tweede lijn of in nauwe samenwerking met de tweede lijn.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een controle van natrium, kalium en nierfunctie vóór de start én tijdens de behandeling is zinvol om stoornissen in de nierfunctie alsook elektrolytenstoornissen tijdig te detecteren.

#### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

Bij de opstart van medicatie is een relatief hoge frequentie van bloednames aanbevolen (vóór opstart en na 1 à 2 weken), maar deze opvolging kan in een eerstelijnspraktijk goed worden begeleid. We verwachten geen verschillen in waarden en voorkeuren tussen patiënten.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Rationale

De bepaling van deze parameters en de herhalingsfrequentie is gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

Diuretica, RAAS-blokkers, aldosteronantagonisten of ARNi kunnen de kaliëmie beïnvloeden. Daarnaast is hyponatriëmie een bekend ongewenst effect van diuretica, en (zeldzamer) van ACE-remmers. Deze medicatie kan ook de nierfunctie negatief beïnvloeden.

**Besluit:** om bovenstaande redenen bevelen we op basis van consensus (bereikt via een Delphi-consensusprocedure) aan om vóór de start én tijdens de behandeling het natrium, kalium en de nierfunctie (eGFR op basis van serumcreatinine) te controleren.

### Consensus

Zodra de streefdosis of de maximaal getolereerde dosis is bereikt en de patiënt stabiel is (**aanbeveling op basis van consensus**):

- Volg de behandeling op door de nierfunctie (eGFR, creatinine) en het serumnatrium en -kalium te controleren na 3 maanden, na 6 maanden tijdens het eerste jaar en vervolgens jaarlijks, zolang de patiënt stabiel blijft.
- Verhoog de frequentie van opvolging zo aangewezen, i.e.
  - wanneer de patiënt onstabiel is;
  - wanneer de nierfunctie ernstig verminderd is (eGFR < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>);
  - bij kwetsbare ouderen;
  - bij patiënten met voorgeschiedenis van nier- of elektrolytenstoornissen.

### Praktisch advies

De aanbeveling bevat de praktische adviezen overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

Bij stabiele patiënten en een stabiele medicamenteuze behandeling is 3-maandelijke controle tijdens het eerste jaar aangewezen.

Nadien volstaat jaarlijkse opvolging, tenzij er redenen zijn om de patiënt frequenter op te volgen (bijvoorbeeld wegens gekende nierinsufficiëntie, kwetsbare oudere personen met complexe medicatieschema's of een voorgeschiedenis van nier-of elektrolytenstoornissen).

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een controle van natrium, kalium en nierfunctie tijdens de behandeling is zinvol om stoornissen van de nierfunctie en elektrolytenstoornissen tijdig te detecteren.

#### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De aanbevolen frequentie van bloednames in het eerste jaar na de opstart van medicatie (na 3, 6 en 12 maanden) is relatief hoog, maar kan in een eerstelijnspraktijk goed worden begeleid. Voor de verdere jaarlijkse opvolgfrequentie verwachten we geen verschillen in waarden en voorkeuren.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Rationale

Deze aanbeveling werd overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

#### Consensus

Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van aldosteronreceptorantagonisten (**aanbeveling op basis van consensus**):

- Indien eGFR 20-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: halveer de dosis en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
- Indien eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: stop de aldosteronreceptorantagonist en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
- Indien de eGFR laag blijft (<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): raadpleeg of verwijst naar een cardioloog of nefroloog.

### Praktisch advies

Evalueer bij de opvolging van de nierfunctie steeds de vullingstatus van de patiënt. Zijn er geen klinische tekenen van overvulling (longcrepitaties, enkeloedeem, gestegen centraalveneuze druk,...), dan kunnen de diuretica worden afgebouwd. **Let op: overvulling leidt tot renaal oedeem en achteruitgang van de nierfunctie. In dat geval moet men de lisdiuretica opdrijven.**

Kijk bij daling van de nierfunctie het medicatieschema na. Vraag het medicatiegebruik actief na bij de patiënt en stop het gebruik van nefrotoxische medicatie (NSAID's,..).

Het effect van aldosteronantagonisten is niet dosisafhankelijk, in tegenstelling tot het effect van RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan) of ARNi. Daarom is dosisreductie van deze medicatie de eerste keuze (ook bij hyperkaliëmie). Bij een daling van de nierfunctie >50% ten opzichte van de beginwaarde is een grondige controle nodig naar onderliggende oorzaken.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een adequate opvolging van een nierfunctiestoornis na start of dosisverhoging van aldosteronreceptorantagonisten is belangrijk om verdere complicaties te vermijden.

#### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

## Rationale

De eGFR-bepalingen na start of dosisverhoging van aldosteronreceptorantagonisten en hun herhalingsfrequentie is gebaseerd op de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

## Consensus

Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan) (**aanbeveling op basis van consensus**):

- Indien eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: enige daling van de eGFR is normaal, een daling < 20% van de uitgangswaarde – als de eGFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> blijft - is aanvaardbaar.
- Indien eGFR tussen 20-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: halveer de dosis en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
- Indien eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of laag blijft (<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): raadpleeg of verwijst naar een cardioloog of nefroloog.

## Praktisch advies

De aanbeveling bevat de praktische adviezen overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

Het effect van RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan) is dosisafhankelijk. Daarom doet men hier geen dosisreductie, zolang de eGFR boven de 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> is. Bij een daling van de nierfunctie van meer dan 50% ten opzichte van de beginwaarde, is een grondige controle nodig naar onderliggende oorzaken.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een adequate opvolging van een nierfunctiestoornis na start of dosisverhoging van een RAAS-blokker is belangrijk om verdere complicaties te vermijden.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

**Rationale**

De eGFR-bepalingen na start of dosisverhoging van een RAAS-blokker en de herhalingsfrequentie is gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

---

Consensus

Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van ARNi (**aanbeveling op basis van consensus**):

- Indien eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: enige daling van de eGFR is normaal, een daling < 50% van de uitgangswaarde – als de eGFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> blijft - is aanvaardbaar.
- Indien de eGFR daalt tot <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of met meer dan 50% van de beginwaarde moet een cardioloog of nefroloog worden geraadpleegd.

**Praktisch advies**

De aanbeveling bevat de praktische adviezen overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

Het effect van ARNi is dosisafhankelijk. Daarom doet men hier geen dosisreductie. Bij een daling van de nierfunctie van meer dan 50% ten opzichte van de beginwaarde is een grondige controle nodig naar onderliggende oorzaken.

**Van bewijs naar aanbeveling**

---

**Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een adequate opvolging van een nierfunctiestoornis na start of dosisverhoging van ARNi is belangrijk om verdere complicaties te vermijden.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

## Rationale

De eGFR-bepalingen na start of dosisverhoging van ARNi en hun herhalingsfrequentie is gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

---

### Consensus

Aanbevelingen voor de aanpak van hyperkaliëmie (**aanbeveling op basis van consensus**):

- Kalium  $\leq 5,5$  mmol/l is aanvaardbaar.
- Kalium  $> 5,5$  mmol/l:
  - Overweeg de meting ongestuwd (zonder knelband) te herhalen in de huisartspraktijk of in het labo.
  - Adviseer staken van de inname van kaliumhoudende voeding (bijvoorbeeld zoutvervangers) of kaliumsupplementen.
  - Adviseer staken van nefrotoxische middelen zoals NSAID's (verhogen de kaliumspiegel).
  - Bij gebruik van een aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon): halveer de dosis en controleer kalium na 2 weken opnieuw.
  - Indien een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan) of ARNI wordt gebruikt bij patiënten met HFREF en het kalium nog steeds hoog is: overleg met de cardioloog of nefroloog om behandeling met een kaliumchelator te overwegen.

## Praktisch advies

De aanbeveling bevat de praktische adviezen overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

## Van bewijs naar aanbeveling

---

**Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

---

Een adequate aanpak van hyperkaliëmie is belangrijk om verdere complicaties ervan te voorkomen.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

**Rationale**

De aanbevelingen voor de aanpak van hyperkaliëmie zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

---

Consensus

Aanbevelingen voor de aanpak van hypokaliëmie (**aanbeveling op basis van consensus**):

- Kalium 3,0-3,5 mmol/l: verhoog zo mogelijk de dosering RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan)/ARNI en/of voeg een aldosteronantagonist toe, stop of reduceer de dosis van kalium-verliezende diuretica (lis- en thiazidediuretica) en/of geef kaliumsupplementen. Kalium nauw opvolgen na aanpassingen therapie (+/- 3 dagen).
- Kalium <3,0 mmol/l: dezelfde aanbeveling van toepassing, maar urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.

**Praktisch advies**

De aanbeveling bevat de praktische adviezen overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

**Van bewijs naar aanbeveling**

---

**Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een adequate aanpak van hypokaliëmie is belangrijk om verdere complicaties ervan te voorkomen.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

---

**Waarden en voorkeuren**

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

---

**Kosten**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

---

**Gelijkheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Aanvaardbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

**Haalbaarheid**

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

**Rationale**

De aanbevelingen voor de aanpak van hyperkaliëmie zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

---

Consensus

Aanbevelingen voor de aanpak van hyponatriëmie (**aanbeveling op basis van consensus**):

- 130-135 mmol/l: overweeg aanpassing van de diureticumbehandeling (lis/thiazidediuretica) rekening houdend met de vullingsstatus van de patiënt, zoutinname- en/of vochtbeperking en controleer opnieuw na 2 weken.
- <130 mmol/l: dezelfde aanbeveling van toepassing, maar urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.

**Praktisch advies**

De aanbeveling bevat de praktische adviezen overgenomen uit de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

**Van bewijs naar aanbeveling**

---

**Gewenste en ongewenste effecten**

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Een adequate aanpak van hyponatriëmie is belangrijk om de complicaties ervan te voorkomen.

---

**Kwaliteit van bewijs** Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

#### Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

We verwachten geen verschillen in voorkeuren en waarden tussen de patiëntengroepen.

#### Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De toepassing van deze aanbeveling genereert geen extra kosten voor de patiënt, noch voor de gezondheidszorg.

#### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsongelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

#### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

#### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

### Rationale

De aanbevelingen voor de aanpak van hyponatriëmie zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (113).

## 7.3 Welke labotests zijn nodig om patiënten met chronisch hartfalen (HFrEF) én ijzerdeficiëntie, met of zonder anemie, op te volgen?

### Consensus

Bepaal, naar aanleiding van het jaarlijks bloedonderzoek, bij patiënten met HFrEF, ferritine en transferrinesaturatie om na te gaan of een intraveneuze ijzerbehandeling nodig is (**aanbeveling op basis van consensus**).

### Praktisch advies

Ijzerdeficiëntie (gedefinieerd als een serumferritine <100 ng/ml of serumferritine tussen 100-299 met een transferrinesaturatie (TSAT) <20%, met of zonder anemie) is een veel voorkomende comorbiditeit bij patiënten met een gedaalde ejectiefractie (EF<40%). Deze comorbiditeit is geassocieerd met een verminderde inspanningstolerantie, een groter risico op hospitalisatie voor hartfalen en een hoge mortaliteit (cardiovasculaire mortaliteit en globale mortaliteit).

Oraal ijzer heeft geen effect op het verbeteren van de inspanningstolerantie en kan gepaard gaan met ongewenste effecten.

Om ijzerdeficiëntie te kunnen detecteren, is de bepaling van ferritine en transferrinesaturatie nodig. Dat is in de huisartsenpraktijk niet gebruikelijk en brengt extra kosten mee. Aangezien patiënten met HFrEF een kleine groep zijn binnen de hartfalenpopulatie in de eerste lijn, volstaat het om dit jaarlijks te bepalen.

Bij patiënten die zich aanmelden met blijvende klachten van verminderde inspanningstolerantie of 'dyspnée d'effort' en zich in NYHA-stadium II-IV bevinden, kan een extra controle van de ferritine- en transferrinesaturatie aangewezen zijn.

## Van bewijs naar aanbeveling

---

### Gewenste en ongewenste effecten

Substantieel netto-voordeel van de aanbevolen interventie.

Om ijzerdeficiëntie bij patiënten met HFrEF op te sporen moet een volledige ijzerset worden bepaald. Dat is echter niet gangbaar in de Belgische huisartsenpraktijk. Daarom wordt voorgesteld om deze volledige ijzerset 1x per jaar te bepalen. Bij ijzerdeficiëntie lijkt een intraveneuze ijzerbehandeling bij patiënten met HFrEF een effect te hebben op uitkomsten zoals kwaliteit van leven, hospitalisatie en mortaliteit.

---

### Kwaliteit van bewijs

Aanbeveling gebaseerd op formele consensus.

---

### Waarden en voorkeuren

Substantiële variatie verwacht of er is onzekerheid

Bij patiënten met HFrEF gaan huisartsen in de opvolging sowieso bloednames plannen. Indien de volledige ijzerset niet mee wordt bepaald, gaat dit mogelijk nog eens worden herhaald door de cardioloog, hetgeen belastend is voor de patiënt.

---

### Kosten

Belangrijke issues of potentiële issues met de aanbevolen interventie

Men moet rekening houden met de kosten voor screening naar ijzerdeficiëntie. Huisartsen vragen bij een jaarlijkse (of 6-maandelijkse) controle normaal gesproken alleen hemoglobine aan. De detectie van ijzerdeficiëntie omvat ook de bepaling van transferrinesaturatie en ferritine. Wanneer huisartsen geen volledige ijzerset controleren, willen cardiologen dit alsnog doen. Het aanvragen van een extra bloedtelling doet de kosten toenemen en is belastend voor patiënten.

---

### Gelijkheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van gezondheidsgelijkheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

### Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van aanvaardbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling.

---

### Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

We verwachten geen problemen op het vlak van haalbaarheid bij de toepassing van de aanbeveling. De aanbeveling geldt overigens alleen voor patiënten met HFrEF, de kleinste groep in de huisartsenpraktijk.

## Rationale

De aanbeveling om bij patiënten met HFrEF jaarlijks ferritine en transferrinesaturatie te bepalen ter controle of een iv-behandeling met ijzer nodig is, zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de WOREL-richtlijn Chronisch hartfalen (115).

## 8. Totstandkoming

### 8.1 Auteurs

De auteurs van deze herziening:

Van Royen Paul	Huisarts, Prof. Em. Huisartsgeneeskunde UA, Voorzitter WOREL
Leyns Christine	Huisarts, WOREL methodologisch expert
Verpoorten Annemie	Huisarts, WOREL methodologisch expert, epidemioloog
Mokrane Saphia	Huisarts, WOREL methodologisch expert, ULB
Goossens Martine	WOREL, redactionele coördinatie
Janssen Anneleen	Apotheker, WOREL methodologisch expert, Domus Medica
Dekker Nicole	Huisarts
Cloetens Hanne	Huisarts
De Sutter An	Huisarts, Prof. Em. UGent
Godderis Lode	Arbeidsgeneesheer - KULeuven
Marlier Joke	Diabetoloog - UZGent
Claes Kathleen	Nefroloog - UZ Leuven
Cavalier Etienne	Klinisch bioloog
Verbinnen Margo	Nefroloog – UZ Leuven

### 8.2 Huisartsen in opleiding

De huisartsen in opleiding betrokken bij deze richtlijn:

Al Aarkabin Sarah	ULBruxelles
Alleksina Ivanna	KULeuven
Dewigne Mathilde	ULBruxelles
Eykerman Lauren	KULeuven
Hagers Axelle	UGent
Heyligen Kevin	UAntwerpen
Lammerant Karen	UAntwerpen
Matthysen Laura	UAntwerpen
Paulussen Jolien	UAntwerpen
Smout Kirsten	UAntwerpen
Thiele Niklas	UAntwerpen
Van Baelen Emiel	UAntwerpen

### 8.3 Participatie van patiënten

Voor de update van deze richtlijn werd een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd naar voorkeuren en waarden van patiënten. De resultaten van het zoek- en selectieproces zijn beschikbaar in het methodologisch rapport. De relevante bevindingen werden mee in overweging genomen bij de stappen van 'evidence to decision'.

### 8.4 Belangenvermenging en financiering

De richtlijnontwikkelingsgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie, het RIZIV.

Alle auteurs, experts en stakeholders verklaarden hun belangen. Deze documenten zijn op vraag beschikbaar bij WOREL.

De geraadpleegde auteurs, experts en stakeholders hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen.

Mogelijke belangenconflicten werden besproken in de richtlijnontwikkelingsgroep en gaven geen aanleiding tot inhoudelijke conflicten.

Geen enkele auteur, expert of stakeholder meldde een belangenvermenging, tenzij intellectuele belangenvermenging in het onderzoekdomein. Deze had geen invloed op de inhoud van deze richtlijn.

## 8.5 Methodologie

### Klinische vragen

1. Cardiovasculair screening - monitoring
  1. Welke labotests zijn nodig voor de inschatting van het globaal cardiovasculair risico in de eerste lijn? Bij wie en aan welke frequentie?
  2. Welke labotests zijn nodig voor monitoring van het globale cardiovasculaire risico in de eerste lijn? Bij wie en aan welke frequentie?
  3. Welke labotests zijn nodig bij behandeling met medicatie in het kader van cardiovasculair risicoreductie en met welke frequentie?
2. Hypertensie
  1. Welke labotests zijn noodzakelijk bij een nieuwe diagnose van hypertensie?
  2. Welke labotests zijn nodig om de diagnose van secundaire hypertensie te stellen?
  3. Welke labotests zijn nodig om ongecompliceerde hypertensie op te volgen, en aan welke frequentie?
  4. Welke labotests zijn nodig om hypertensiegebonden orgaanschade (gecompliceerde hypertensie) op te volgen, en aan welke frequentie?
  5. Welke labotests zijn nodig bij patiënten onder medicamenteuze behandeling voor hypertensie, en aan welke frequentie?
3. Chronische nierinsufficiëntie/chronische nierschade
  1. Wie screenen op chronische nierinsufficiëntie/chronische nierschade- en met welke frequentie?
  2. Welke labotests zijn noodzakelijk voor de screening van chronische nierinsufficiëntie/ nierschade?
  3. Welke labotests zijn noodzakelijk (geschikt/aangewezen) in de diagnose van chronische nierinsufficiëntie/nierschade?
  4. Welke labotests zijn noodzakelijk(geschikt/aangewezen) bij het opvolgen van (chronische) nierinsufficiëntie/nierschade, en met welke frequentie?
4. Seksueel overdraagbare infecties (SOI's)
  1. Wie screenen op welke SOI's ?
  2. Welke labotests zijn nodig om een SOI op te sporen (screening en diagnose)?
  3. In welke gevallen en wanneer is het nodig om te hertesten na de behandeling van een SOI ?
5. Diabetes mellitus
  1. Bij wie screenen op diabetes mellitus type 2?
  2. Welke labotests zijn nuttig/overbodig bij de screening/diagnose van type 2 diabetes mellitus?
  3. Welk tijdsinterval hanteren tussen de labotests voor screening/diagnostiek naar diabetes mellitus type 2?
  4. Welke labotests zijn nuttig/overbodig bij de opvolging van glycemiecontrole patiënten met diabetes mellitus type 2 en welk tijdsinterval dient hiervoor gehanteerd te worden?
  5. Welke labotests zijn nuttig/overbodig bij het opvolgen van het cardiovasculair risico en bij het opsporen en opvolgen van nefropathie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en welk tijdsinterval hiervoor hanteren?
  6. Welke labotests zijn nuttig/overbodig voor opstart en opvolging van medicatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2?
6. Hartfalen
  1. Welke labotests zijn nodig bij de diagnose van chronisch hartfalen?
  2. Welke labotests zijn nodig bij het starten en opvolgen van medicatie voor chronisch hartfalen?
  3. Welke labotests zijn nodig bij patiënten bij opvolging van chronisch hartfalen (HFrEF) in kader van ijzerdeficiëntie met of zonder anemie?

### Herziening

Voor deze herziening werd de literatuur onderzocht tot juli 2025. Meer details zijn terug te vinden in het methodologisch rapport (beschikbaar op vraag).

De literatuur m.b.t. het onderwerp van deze richtlijn wordt regelmatig gemonitord. Indien uit deze surveillance blijkt dat de richtlijn of delen ervan verouderd zijn, kan de richtlijn al sneller in aanmerking komen voor een (gedeeltelijke) herziening. De informatie in deze richtlijn zal in elk geval, zoals gebruikelijk, na 5 jaar in aanmerking komen voor een update.

### Methodologisch rapport

Het methodologisch rapport is beschikbaar op vraag bij WOREL.

## Referenties

4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. ESC 2019. [Website](#)
5. Doran B, Guo YU, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;130(7):546-53 [Pubmed Journal](#)
6. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 2017. [Website](#)
7. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. ESC 2021. [Website](#)
8. NHG standaard cardiovasculair risicomanagement. NHG 2024. [Website](#)
9. Cardiovasculaire risicobepaling in de eerste lijn. *Domus Medica* 2020. [Website](#)
10. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. ESC 2021. [Website](#)
11. Koh MY, Toh KZ, Loh ED, Teo YN, Joon KC, Tan QX, et al. Association of elevated lipoprotein(a) levels with ischemic stroke in young patients - a systematic review and meta-analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2024;33(11):107960 [Pubmed Journal](#)
12. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2021;11(1):15660 [Pubmed Journal](#)
13. Papanthanasidou KA, Kazantzis D, Rallidis LS. Lipoprotein(a) is associated with premature coronary artery disease: a meta-analysis. *Coronary artery disease* 2023;34(4):227-235 [Pubmed Journal](#)
14. Forbes CA, Quek RGW, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirk L, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids in health and disease* 2016;15:95 [Pubmed Journal](#)
15. Amiri M, Raeisi-Dehkordi H, Verkaar AJCF, Wu Y, van Westing AC, Berk KA, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European journal of epidemiology* 2023;38(5):485-499 [Pubmed Journal](#)
16. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European heart journal* 2022;43(39):3925-3946 [Pubmed Journal](#)
17. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;1(1):CD009009 [Pubmed Journal](#)
18. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal* 2021;42(25):2439-2454 [Pubmed Journal](#)
19. NICE Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE 2023. [Website](#)
20. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European heart journal* 2021;42(25):2455-2467 [Pubmed Journal](#)
21. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(12):1302-9 [Pubmed Journal](#)
22. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE 2023. [Website](#)
23. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff DC, Yusuf S, Zanchetti A, et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data. *PLoS medicine* 2018;15(3):e1002538 [Pubmed Journal](#)

28. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. 2024. [Website](#)
29. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. AHA 2017. [Website](#)
30. NICE chronic kidney disease assessment and management. NICE 2021. [Website](#)
31. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. KDIGO 2024. [Website](#)
33. Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C, Lacher DA, Eberhardt MS, Burrows NR, et al. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Clinical chemistry* 2013;59(4):675-83 [Pubmed Journal](#)
34. Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Surapaneni A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA* 2023;330(13):1266-1277 [Pubmed Journal](#)
35. New JP, Middleton RJ, Klebe B, Farmer CKT, de Lusignan S, Stevens PE, et al. Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2007;24(4):364-9 [Pubmed](#)
36. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, et al. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis : An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2020;173(6):426-435 [Pubmed Journal](#)
37. NHG standaard chronische nierschade (M109). NHG 2018. [Website](#)
38. Rossing P, Groehl F, Mernagh P, Folkerts K, Garreta-Rufas A, Harris J, et al. Estimated health economic impact of conducting urine albumin-to-creatinine ratio testing alongside estimated glomerular filtration rate testing in the early stages of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Journal of medical economics* 2023;26(1):935-943 [Pubmed Journal](#)
40. Taderegew MM, Wondie A, Terefe TF, Tarekegn TT, GebreEyesus FA, Mengist ST, et al. Anemia and its predictors among chronic kidney disease patients in Sub-Saharan African countries: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2023;18(2):e0280817 [Pubmed Journal](#)
41. Shiferaw WS, Akalu TY, Aynalem YA. Risk Factors for Anemia in Patients with Chronic Renal Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ethiopian journal of health sciences* 2020;30(5):829-842 [Pubmed Journal](#)
42. Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, Zhu XS, Fan ZD, Wang GL, et al. Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition* 2017;71(6):683-693 [Pubmed Journal](#)
43. Pan S, Yang K, Shang Y, Yu R, Liu L, Jin J, et al. Effect of regulated vitamin D increase on vascular markers in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2024;34(1):33-44 [Pubmed Journal](#)
44. Banerjee D, Chitalia N, Ster IC, Appelbaum E, Thadhani R, Kaski JC, et al. Impact of vitamin D on cardiac structure and function in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D: a randomized controlled trial and meta-analysis. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2021;7(4):302-311 [Pubmed Journal](#)
45. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;66(6):962-71 [Pubmed Journal](#)
46. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;8(8):CD006023 [Pubmed Journal](#)
47. Zhai C-J, Yang X-W, Sun J, Wang R. Efficacy and safety of lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology* 2015;47(3):527-35 [Pubmed Journal](#)

48. NHG-standaard: Het soa-consult. NHG 2023. [Website](#)

49. Jespers V, Stordeur S, Desomer A, Cordyn S, Cornelissen T, Crucitti T, et al. Aanpak van seksueel overdraagbare infecties door de eerste lijn: ontwikkeling van een interactieve consultatietool . Good Clinical Practice (GCP). KCE 2023. [Journal Website](#)

50. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, et al. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Domus Medica 2012. [Website](#)

51. Tussentijds epidemiologisch bulletin over seksueel overdraagbare infecties. Sciensano 2024. [Website](#)

52. Diagnose en aanpak van Gonorrhoe en Syfilis. KCE 2023. [Website](#)

53. Pillay J, Wingert A, MacGregor T, Gates M, Vandermeer B, Hartling L. Screening for chlamydia and/or gonorrhoea in primary health care: systematic reviews on effectiveness and patient preferences. Systematic reviews 2021;10(1):118 [Pubmed Journal](#)

54. Cantor A, Dana T, Griffin JC, Nelson HD, Weeks C, Winthrop KL, et al. Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021;326(10):957-966 [Pubmed Journal](#)

55. Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control 2025. [Website](#)

56. Shabil M, Yadav A, Shamim MA, Ahmed M, Satapathy P, Zaidan AA, et al. Prevalence of hepatitis B and C infections among HIV-positive men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. Health science reports 2024;7(6):e2206 [Pubmed Journal](#)

57. Traeger MW, Harney BL, Sacks-Davis R, van Santen DK, Cornelisse VJ, Wright EJ, et al. Incidence and Prevalence of Hepatitis C Virus Among HIV-Negative Gay and Bisexual Men Using HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP): A Systematic Review and Meta-analysis. Open forum infectious diseases 2023;10(8):ofad401 [Pubmed Journal](#)

58. Rashti R, Alavian SM, Moradi Y, Sharafi H, Mohamadi Bolbanabad A, Roshani D, et al. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. Archives of virology 2020;165(9):1947-1958 [Pubmed Journal](#)

59. Busschots D, Kremer C, Bielen R, Koc ÖM, Heyens L, Brixko C, et al. A multicentre interventional study to assess blood-borne viral infections in Belgian prisons. BMC infectious diseases 2021;21(1):708 [Pubmed Journal](#)

60. Epidemiological assessment of hepatitis B and C among migrants in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control 2016. [Website](#)

61. Ryan P, Valencia J, Sepúlveda-Crespo D, Amigot-Sánchez R, Cuevas G, Lazarus JV, et al. Prevalence of HCV Infection Among People Experiencing Homelessness in Madrid, Spain. JAMA network open 2024;7(10):e2438657 [Pubmed Journal](#)

62. Kim C-M, Zhao V, Brito De Mello M, Baggaley R, Johnson CC, Spielman E, et al. Determining the screening frequency for sexually transmitted infections for people who use HIV pre-exposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases 2023;129:181-187 [Pubmed Journal](#)

63. Vanbaelen T, Tsoumanis A, Florence E, Van Dijck C, Huis In 't Veld D, Sauvage A-S, et al. Effect of screening for Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis on incidence of these infections in men who have sex with men and transgender women taking HIV pre-exposure prophylaxis (the Gonoscreen study): results from a randomised, multicentre, controlled trial. The lancet. HIV 2024;11(4):e233-e244 [Pubmed Journal](#)

64. Tsoumanis A, Hens N, Kenyon CR. Is Screening for Chlamydia and Gonorrhoea in Men Who Have Sex With Men Associated With Reduction of the Prevalence of these Infections? A Systematic Review of Observational Studies. Sexually transmitted diseases 2018;45(9):615-622 [Pubmed Journal](#)

65. Barker EK, Malekinejad M, Merai R, Lyles CM, Sipe TA, DeLuca JB, et al. Risk of Human Immunodeficiency Virus Acquisition Among High-Risk Heterosexuals With Nonviral Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexually transmitted diseases 2022;49(6):383-397 [Pubmed Journal](#)

66. Malekinejad M, Barker EK, Merai R, Lyles CM, Bernstein KT, Sipe TA, et al. Risk of HIV Acquisition Among Men Who Have Sex With Men Infected

- With Bacterial Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sexually transmitted diseases* 2021;48(10):e138-e148 [Pubmed Journal](#)
67. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997;176(1 Pt 1):103-7 [Pubmed](#)
68. Hoenderboom BM, van Bergen JEAM, Dukers-Muijrs NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, de Vries HJC, et al. Pregnancies and Time to Pregnancy in Women With and Without a Previous Chlamydia trachomatis Infection. *Sexually transmitted diseases* 2020;47(11):739-747 [Pubmed Journal](#)
71. Van Royen P, Van Thienen K, Mokrane S, Goossens M, Piessens V, Cornelissen T, et al. Diagnosis, treatment, follow-up and referral of infections with Chlamydia trachomatis (CT) in primary care. WOREL 2025. [Website](#)
72. Chandra NL, Broad C, Folkard K, Town K, Harding-Esch EM, Woodhall SC, et al. Detection of Chlamydia trachomatis in rectal specimens in women and its association with anal intercourse: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted infections* 2018;94(5):320-326 [Pubmed Journal](#)
73. Chidiac O, AlMukdad S, Harfouche M, Harding-Esch E, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of gonorrhoea: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions, World Health Organization European Region, 1949 to 2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2024;29(9) [Pubmed Journal](#)
74. Dukers-Muijrs NHTM, Wolffs P, Lucchesi M, Götz HM, De Vries H, Schim van der Loeff M, et al. Oropharyngeal Chlamydia trachomatis in women; spontaneous clearance and cure after treatment (FemCure). *Sexually transmitted infections* 2021;97(2):147-151 [Pubmed Journal](#)
78. Virushepatitis en andere leveraandoeningen. NHG 2023. [Website](#)
80. Van Royen P, Foulon V, Tency I, Vandevoorde J. Richtlijn vulvovaginale klachten bij vrouwen met vulvovaginitis en vaginose in de reproductieve levensfase. WOREL 2016. [Website](#)
81. Patel R, Moran B, Clarke E, Geretti AM, Lautenschlager S, Green J, et al. 2024 European guidelines for the management of genital herpes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2025;39(4):742-758 [Pubmed Journal](#)
82. Gökengin D, Wilson-Davies E, Nazlı Zeka A, Palfreeman A, Begovac J, Dedes N, et al. 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2021;35(5):1043-1057 [Pubmed Journal](#)
83. Patel R, Green J, Moran B, Clarke E, Seneviratne K, Evans C, et al. British Association of Sexual Health and HIV UK national guideline for the management of anogenital herpes, 2024. *International journal of STD & AIDS* 2025;36(2):90-105 [Pubmed Journal](#)
84. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;5(5):CD005266 [Pubmed Journal](#)
85. NHGwerkgroep. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. 2025.(versie 5.8, juli 2025) [Website](#)
86. Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes care* 2025;48(Suppl 1):S1-S352 [Website](#)
87. Koeck PH, Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, Feyen L, Sunaert P, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering Diabetes Mellitus type 2. *Domus Medica* 2015.
88. Jin Z, Rothwell J, Lim KK. Screening for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Recent Economic Evaluations. *Value Health* 2025. [Pubmed Journal Website](#)
89. Liu Y, Yu S, Feng W, Mo H, Hua Y, Zhang M, et al. A meta-analysis of diabetes risk prediction models applied to prediabetes screening. *Diabetes, obesity & metabolism* 2024;26(5):1593-1604 [Pubmed Journal](#)
90. Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2011;92(1):46-52 [Pubmed Journal](#)

91. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clinical chemistry* 1989;35(2):315-7 [Pubmed](#)
92. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, Bhansali A, Jain S, Teerawattananon Y, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2020;15(11):e0242415 [Pubmed](#) [Journal](#)
93. Duong KNC, Tan CJ, Rattanasiri S, Thakkestian A, Anothaisintawee T, Chaiyakunapruk N. Comparison of diagnostic accuracy for diabetes diagnosis: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in medicine* 2023;10:1016381 [Pubmed](#) [Journal](#)
94. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. *Diabetes care* 2005;28(2):307-11 [Pubmed](#)
95. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *European heart journal* 2023;44(28):2544-2556 [Pubmed](#) [Journal](#)
102. Rokhman MR, Alkaff FF, van Dorst PWM, At Thobari J, Postma MJ, van der Schans J, et al. Economic Evaluations of Screening Programs for Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2024;27(1):117-128 [Pubmed](#) [Journal](#)
103. Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie. BCFI [Website](#)
104. Wooley AC, Kerr JL. Monitoring Patients on Metformin: Recent Changes and Rationales. *The Journal of pharmacy technology : jPT : official publication of the Association of Pharmacy Technicians* 2018;34(1):28-36 [Pubmed](#) [Journal](#)
105. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2012;380(9854):1662-73 [Pubmed](#) [Journal](#)
106. Chu PY, Hackstadt AJ, Chipman J, Griffin MR, Hung AM, Greevy RA, et al. Hospitalization for Lactic Acidosis Among Patients With Reduced Kidney Function Treated With Metformin or Sulfonylureas. *Diabetes care* 2020;43(7):1462-1470 [Pubmed](#) [Journal](#)
107. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 2010;35(9):509-13 [Pubmed](#)
108. Thomas MC, Neuen BL, Twigg SM, Cooper ME, Badve SV. SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes and CKD: a narrative review. *Endocrine connections* 2023;12(8) [Pubmed](#) [Journal](#)
109. Atkinson M, Gharti P, Min T. Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in People with Type 2 Diabetes. What Are the Risk Factors? A Mini-systematic Review. *TouchREVIEWS in endocrinology* 2024;20(2):42-53 [Pubmed](#) [Journal](#)
110. Khattab R, Albannawi M, Alhajj Mohammed D, Alkubaish Z, Althani R, Altheeb L, et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus' Patients: A Systematic Review. *Current diabetes reviews* 2023;19(4):e180422203716 [Pubmed](#) [Journal](#)
114. Smeets M, Degryse J, Janssens S, Matheï C, Wallemacq P, Vanoverschelde J-L, et al. Diagnostic rules and algorithms for the diagnosis of non-acute heart failure in patients 80 years of age and older: a diagnostic accuracy and validation study. *BMJ open* 2016;6(10):e012888 [Pubmed](#) [Journal](#)
115. Smeets M, Van Cauwenbergh S, Mokrane S, Nonneman A, Van Royen P, Goossens M, et al. WOREL Richtlijn Chronisch Hartfalen. 2024.
116. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal* 2021;42(36):3599-3726 [Pubmed](#) [Journal](#)
117. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC medicine* 2019;17(1):136 [Pubmed](#) [Journal](#)
118. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56).

Clinical science (London, England : 1979) 2001;101(6):671-9 [Pubmed](#)

119. Herrington WG, Alegre-Díaz J, Wade R, Gnatiuc L, Ramirez-Reyes R, Hill M, et al. Effect of diabetes duration and glycaemic control on 14-year cause-specific mortality in Mexican adults: a blood-based prospective cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2018;6(6):455-463 [Pubmed](#)  
[Journal](#)
120. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Archives of internal medicine* 2011;171(5):404-10 [Pubmed](#)  
[Journal](#)
121. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)* 364(9438):937-52 [Pubmed](#)
122. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Archives of internal medicine* 1997;157(13):1413-8 [Pubmed](#)
123. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet (London, England)* 2012;380(9844):807-14 [Pubmed](#) [Journal](#)
124. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2010;375(9731):2073-81 [Pubmed](#) [Journal](#)
125. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. [A] Evidence review for CVD risk assessment tools: primary prevention NICE guideline NG238 (CG181) Evidence review underpinning recommendations 1.1.7 to 1.1.11 and 1.1.16 in the NICE guideline. 2023. [Pubmed](#)
126. Wang C, Xiong BO, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, lung & circulation* 2016;25(10):1021-30 [Pubmed](#) [Journal](#)
127. Iroegbu C, Lewis L, Matura LA. An integrative review: Chronic kidney disease awareness and the social determinants of health inequities. *Journal of advanced nursing* 2022;78(4):918-928 [Pubmed](#) [Journal](#)
128. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(42):72985-72999 [Pubmed](#) [Journal](#)
129. Cheuiche AV, Queiroz M, Azeredo-da-Silva ALF, Silveiro SP. Performance of Cystatin C-Based Equations for Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes Patients: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific reports* 2019;9(1):1418 [Pubmed](#) [Journal](#)
130. Hocking JS, Temple-Smith M, Guy R, Donovan B, Braat S, Law M, et al. Population effectiveness of opportunistic chlamydia testing in primary care in Australia: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2018;392(10156):1413-1422 [Pubmed](#) [Journal](#)
131. Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N, Ansari M, Carville S, Dworzynski K, et al. What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy?. KCE 2015. [Website](#)
132. Mann S, Mougammadou Z, Wohlfahrt J, Elmahdi R. Post-migration HIV acquisition: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and infection* 2024;152:e49 [Pubmed](#) [Journal](#)
133. Zheng Y, Ye K, Ying M, He Y, Yu QI, Lan L, et al. Syphilis epidemic among men who have sex with men: A global systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and associated factors. *Journal of global health* 2024;14:04004 [Pubmed](#) [Journal](#)
134. Passos LG, Terraciano P, Wolf N, Oliveira FDS, Almeida ID, Passos EP. The Correlation between Chlamydia Trachomatis and Female Infertility: A Systematic Review. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2022;44(6):614-620 [Pubmed](#) [Journal](#)

135. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes care* 2022;45(12):3075-3090 [Pubmed Journal](#)
136. De Baetselier I, Cuylaerts V, Smet H, Abdellati S, De Caluwe Y, Taïbi A, et al. Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance surveillance report of Belgium – 2023. Institute of Tropical Medicine, Antwerp 2023. [Website](#)
137. Klamer S, Wyndham-Thomas C, Suin V. Epidemiologische surveillance van hepatitis B - 2018. Sciensano 2018. [Website](#)
138. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney international* 2019;95(1):160-172 [Pubmed Journal](#)
139. Zhe M, Hang Z. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. *Urolithiasis* 2017;45(5):441-448 [Pubmed Journal](#)
140. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis research & therapy* 2015;17(1):90 [Pubmed Journal](#)
141. Hsu C-Y, Chen L-R, Chen K-H. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *International journal of molecular sciences* 2020;21(18) [Pubmed Journal](#)
142. Franchi M, Gunnarsson J, Gonzales-Parra E, Ferreira A, Ström O, Corrao G. Paricalcitol and Extended-Release Calcifediol for Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease: Results From a Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2023;108(11):e1424-e1432 [Pubmed Journal](#)
143. Bahls M, Lorenz MW, Dörr M, Gao LU, Kitagawa K, Tuomainen T-P, et al. Progression of conventional cardiovascular risk factors and vascular disease risk in individuals: insights from the PROG-IMT consortium. *European journal of preventive cardiology* 2020;27(3):234-243 [Pubmed Journal](#)
144. Hilvo M, Dhar I, Lääperi M, Lysne V, Sulo G, Tell GS, et al. Primary cardiovascular risk prediction by LDL-cholesterol in Caucasian middle-aged and older adults: a joint analysis of three cohorts. *European journal of preventive cardiology* 2022;29(3):e128-e137 [Pubmed Journal](#)
145. Hypertension in adults: diagnosis and management (update 2023). NICE 2019. [Website](#)
146. ESC-ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESC-ESH 2018. [Website](#)
147. Asher GN, Feltner C, Harrison WN, Schwimmer E, Rains C, Jonas DE. Serologic Screening for Genital Herpes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2023;329(6):510-512 [Pubmed Journal](#)
148. Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease : A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of internal medicine* 2023;176(6):788-797 [Pubmed Journal](#)
149. AIDS Reference Laboratories (ARL). HIV diagnosis in adults. Sciensano 2019. [Website](#)
150. van Liere GAFS, van Rooijen MS, Hoebe CJPA, Heijman T, de Vries HJC, Dukers-Muijers NHTM. Prevalence of and Factors Associated with Rectal-Only Chlamydia and Gonorrhoea in Women and in Men Who Have Sex with Men. *PLoS one* 2015;10(10):e0140297 [Pubmed Journal](#)
151. Guideline on the management of dyslipidaemias. ESC 2019. [Website](#)
152. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2013;6(4):390-9 [Pubmed Journal](#)
153. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126(5):1287-92 [Pubmed](#)

154. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *The American journal of cardiology* 2006;97(1):61-7 [Pubmed](#)
155. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2012;10(4):264-71 [Pubmed Journal](#)
156. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *Journal of clinical lipidology* 2014;8(3 Suppl):S47-57 [Pubmed Journal](#)
157. Clarke AT, Johnson PCD, Hall GC, Ford I, Mills PR. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. *PloS one* 2016;11(3):e0151587 [Pubmed Journal](#)
158. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1625-1636 [Pubmed Journal](#)
159. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. [Website](#)
160. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NPR, et al. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *Journal of thoracic imaging* 2012;27(3):202-6 [Pubmed Journal](#)
161. Christensen BO, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2004;11(3):239-43 [Pubmed](#)
162. Løkkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jørgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an un-selected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scandinavian journal of public health* 2015;43(1):102-10 [Pubmed Journal](#)
163. Jørgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader A-M, Thomsen T, et al. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Preventive medicine* 2009;48(3):242-6 [Pubmed Journal](#)
164. . 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care* 2024;47(Suppl 1):S43-S51 [Pubmed Journal](#)
165. Jaspers V, Stordeur S, Carville S, Crucitti T, Dufraimont E, Kenyon C, et al. Diagnosis and treatment of syphilis: 2019 Belgian National guideline for primary care. *Acta clinica Belgica* 2022;77(1):195-203 [Pubmed Journal](#)
166. Einarson TR, Bereza BG, Acs A, Jensen R. Systematic literature review of the health economic implications of early detection by screening populations at risk for type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2017;33(2):331-358 [Pubmed Journal Website](#)
167. Najafi B, Farzadfar F, Ghaderi H, Hadian M. Cost effectiveness of type 2 diabetes screening: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:326 [Pubmed Website](#)
168. Moore A, Traversy G, Reynolds DL, Riva JJ, Thériault G, Wilson BJ, et al. Recommendation on screening for chlamydia and gonorrhoea in primary care for individuals not known to be at high risk. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2021;193(16):E549-E559 [Pubmed Journal](#)
169. Yao H, Li C, Tian F, Liu X, Yang S, Xiao Q, et al. Evaluation of Chlamydia trachomatis screening from the perspective of health economics: a systematic review. *Frontiers in public health* 2023;11:1212890 [Pubmed Journal](#)
170. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *The American journal of cardiology* 2008;101(11):1606-13 [Pubmed Journal](#)
171. Merwass NA, Alkhader YK, Alharthi SA, Al Fardan RM, Alqahtani AM, Mahnashi FA, et al. The Role of Screening, Risk Factors, and Early Intervention

in Preventing Diabetes in the Obese Population: A Systematic Review. *Cureus* 2024;16(7):e63952 [Pubmed Journal](#)

172. Regmi D, Al-Shamsi S, Govender RD, Al Kaabi J. Incidence and risk factors of type 2 diabetes mellitus in an overweight and obese population: a long-term retrospective cohort study from a Gulf state. *BMJ open* 2020;10(7):e035813 [Pubmed Journal](#)

173. Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJ, Modesti PA, Stronks K, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2016;11:327-340

174. Asamoah EA, Obirikorang C, Acheampong E, Annani-Akollor ME, Laing EF, Owiredu E-W, et al. Heritability and Genetics of Type 2 Diabetes Mellitus in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research* 2020;2020:3198671 [Pubmed Journal](#)

175. Zafarmand MH, Tajik P, Spijker R, Agyemang C. Gene-environment Interaction on the Risk of Type 2 Diabetes Among Ethnic Minority Populations Living in Europe and North America: A Systematic Review. *Current diabetes reviews* 2020;16(5):457-470 [Pubmed Journal](#)

176. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, Tu JV. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes care* 2011;34(8):1741-8 [Pubmed Journal](#)

177. Wermeling PR, van den Donk M, Gorter KJ, Beulens JW, Rutten GE. Frequency of Monitoring Diabetes in Primary Care: What Do Well-Controlled Patients Prefer?. *Can J Diabetes* 2012;36:187-192 [Journal](#)

178. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international* 2003;63(1):225-32 [Pubmed](#)

179. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016;316(6):602-10 [Pubmed Journal](#)

180. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes care* 2011;34(6):1431-7 [Pubmed Journal](#)

181. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009;13(32):1-207, iii [Pubmed Journal](#)

182. Shiferaw W, Martin BM, Dean JA, Mills D., Lau C., Paterson D., et al. A systematic review and meta-analysis of sexually transmitted infections and blood-borne viruses in travellers. *J Travel Med* 2024. [Pubmed Journal](#)

183. Intermutualistic Agency Atlas. [Website](#)

184. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358(24):2560-72 [Pubmed Journal](#)

185. Borba Brum MC, Dantas Filho FF, Yates ZB, Verçoza Viana MC, Martin Chaves EB, Trindade DM. HIV seroconversion in a health care worker who underwent postexposure prophylaxis following needlestick injury. *American journal of infection control* 2013;41(5):471-2 [Pubmed Journal](#)

186. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS (London, England)* 2007;21(2):262-3 [Pubmed](#)

187. Tan WS, Chow EPF, Fairley CK, Chen MY, Bradshaw CS, Read TRH. Sensitivity of HIV rapid tests compared with fourth-generation enzyme immunoassays or HIV RNA tests. *AIDS (London, England)* 2016;30(12):1951-60 [Pubmed Journal](#)

188. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, Miranda B, Alvarez-Llamas G, Barderas MG, et al. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *European heart journal* 2023;44(13):1112-1123 [Pubmed Journal](#)