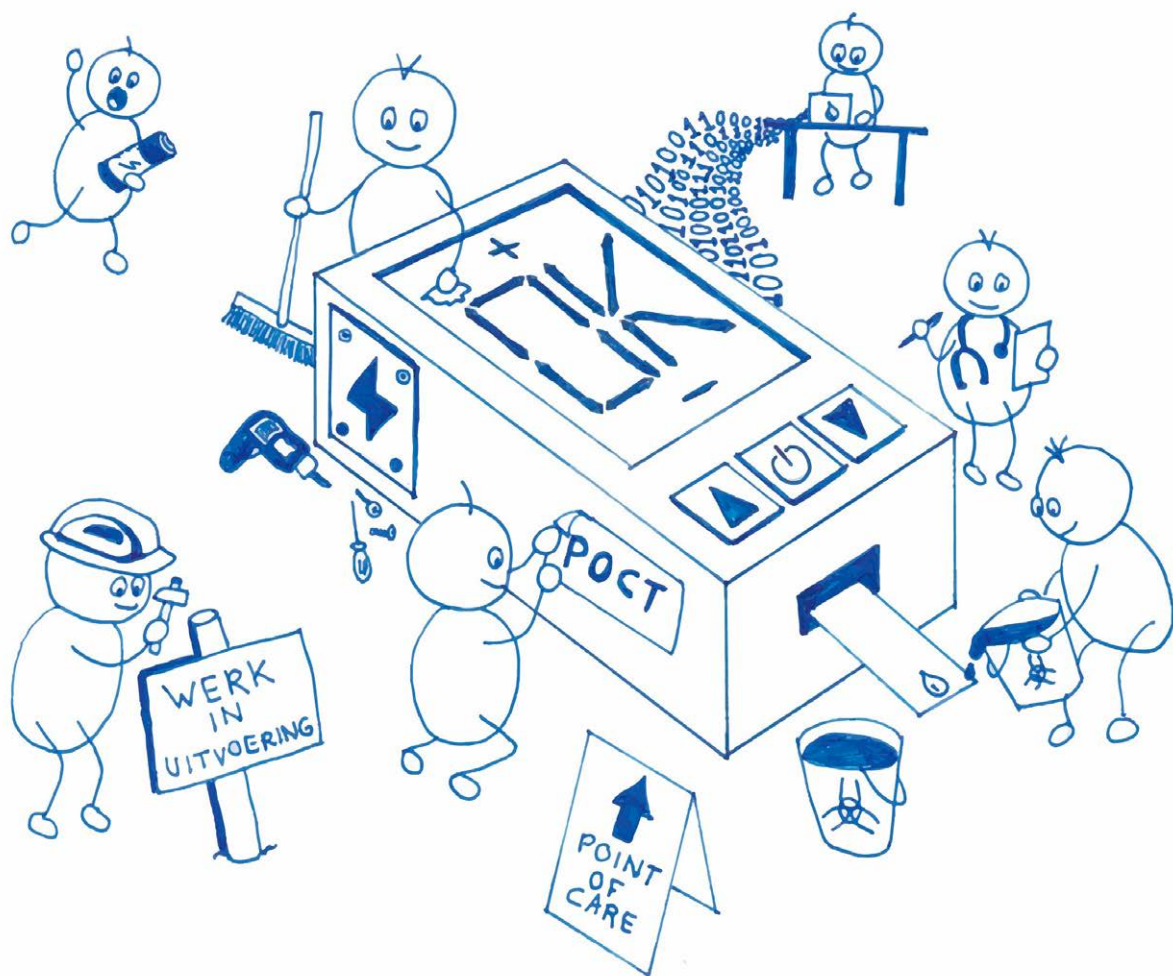


# Point of care technologie: van innovatieve labtest tot digitale (zelf)zorg

Jacques Hens





Hogeschool Rotterdam Uitgeverij

### **1e druk, december 2024**

Dit boek is een uitgave van Hogeschool Rotterdam Uitgeverij  
Postbus 25035  
3001 HA Rotterdam

© Jacques Hens

Ontwerp: Jargo Design  
Illustratie cover: Eva Hens (ontwerp & tekening)

Beeldrecht:  
De copyrights van de afbeeldingen (figuren en foto's) berusten bij Hogeschool Rotterdam en de makers tenzij anders vermeld. Illustratie cover Eva Hens (ontwerp & tekening)

ISBN: 9789083481241  
NUR: 860

Deze publicatie valt onder een Creative Commons Naamsvermelding-Niet Commercieel-GelijkDelen 4.0 Internationaal-licentie.



# Point of care technologie: van innovatieve labtest tot digitale (zelf)zorg

OPENBARE LES

Jacques Hens

Lector Innovatie Laboratorium- en Point of Care Technologie

Rotterdam, 5 december 2024

# Voorwoord

Na ruim dertig jaar: hier ligt het dan, eindelijk, mijn tweede boekje, waarvan ik altijd gezegd heb dat ik dit ooit nog eens zou schrijven. Dat het een boekje zou worden over laboratoriumgeneeskunde en point of care technologie als onderdeel van mijn openbare les en het lectoraat aan Hogeschool Rotterdam, had ik een paar jaar geleden ook niet kunnen denken. Maar soms dienen mogelijkheden zich aan, en ik ben blij en vereerd met het vertrouwen dat Hogeschool Rotterdam hiermee aan mij geeft. Dank je wel daarvoor!

De lessen die ik tijdens de coronacrisis heb geleerd als mens, als zorgprofessional en eindverantwoordelijk medisch manager van een eerste- en tweedelijns medisch laboratorium, hebben mij gemotiveerd om deze stap te zetten. Net als tijdens de coronapandemie is de gezondheidszorg ook nu in transitie en staat zij voor grote uitdagingen als het gaat om kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid. In dit boekje zet ik uiteen hoe passende inzet van point of care technologie en digitale (zelf)zorg, mits goed geïmplementeerd, hieraan een positieve bijdrage kan leveren. En binnen Hogeschool Rotterdam kan dat door praktijkgericht onderzoek te combineren met onderwijs aan de zorgprofessionals van de toekomst.

De eerste weken op Hogeschool Rotterdam heb ik me als laboratoriumspecialist wezenloos gezocht naar al die 'labs' waar iedereen het maar over had. Gaandeweg kwam ik erachter dat een lab ook een vorm is waarin studenten, docenten en onderzoekers samen met externe partners aan hele concrete vraagstukken uit de praktijk werken. Al lerend en experimenterend geeft een lab de ruimte om tot innovatieve oplossingen te komen. Volgens het Van Dale woordenboek is innoveren het "invoeren van iets nieuws", een laboratorium een "werkplaats waar proeven gedaan worden voor medisch, natuurkundig, scheikundig enz. onderzoek" en technologie de "leer van de bewerkingen die de grondstoffen ten behoeve van een bepaalde tak van industrie ondergaan; leer van de bewerkingen en mechanische hulpmiddelen". Kortom, een hoop om te ontdekken, point of care technologie als onderwerp, het lab als middel en het 'alles in één druppel bloed kunnen meten' misschien wel het ultieme onderzoeksdoel van mij als modern alchemist.

Dat technologie ook leuk kan zijn, liet de toekenning van de 'Ig Nobelprijs 2023' in de categorie volksgezondheid aan Seung-min Park van Stanford University zien, voor de uitvinding van het 'Stanford Toilet', bedoeld om COVID19 op te sporen. Dit slimme toilet werd in het laudatio omschreven als "[...] a device that uses multiple technologies,

including a urinalysis dipstick test strip and a computer vision system which analyses defecations. It also has an anal-print sensor with an identification camera and a telecommunications link to monitor and quickly analyse excreted substances.” Hoezo point of care technologie?!

De afbeelding op de voorkant van dit boekje (gemaakt door mijn dochter Eva) illustreert goed hoe ik het onderzoek naar meten met de point of care zelftest aan Hogeschool Rotterdam in de praktijk voor me zie. De verschillende poppetjes rondom de point of care zelftestmeter representeren de diverse perspectieven van waaruit het point of care testing te benaderen is: de doe-het-zelftest-gebruiker, de zorgprofessional, de data-AI-specialist, de praktijkonderzoeker, de faciliterende laboratoriumanalist, de leverancier/marketeer en de specialist in circulariteit en duurzaamheid, en deze zijn samen aan de slag!

Kortom, ik ben trots en verheugd om in deze openbare les ‘Point of care technologie: van innovatieve labtest tot digitale (zelf)zorg’ mijn aandeel in de aanpak te mogen presenteren, die we als lectoren zorgtechnologie van Kenniscentrum Zorginnovatie voor ogen hebben, om ook in de toekomst voor iedereen de toegankelijkheid tot passende zorg te behouden door de inzet van goed geïmplementeerde, betrouwbare en zinvolle zorgtechnologie, bij de mensen in hun eigen omgeving en omringd door gekwalificeerde zorgprofessionals die daar in de praktijk ook veel plezier aan beleven. Nogmaals dank Hogeschool Rotterdam voor het mij bieden van deze unieke kans!

Veel leesplezier en inspiratie!

Jacques Hens

“De toegankelijkheid van zorg staat in toenemende mate onder druk, door schaarste aan zorgprofessionals en middelen. Door de inzet van technologie bij de mensen in hun eigen omgeving, kunnen we beter passende zorg verlenen.”

JACQUES HENS,  
HR.NL

# Inhoudsopgave

<b>Samenvatting</b>	<b>10</b>
<b>Summary</b>	<b>13</b>
<b>Lijst van afkortingen</b>	<b>16</b>
<b>Introductie</b>	<b>19</b>
Opdracht lectoraat	19
Urgentie voor brede toepassing van laboratorium- en point of care technologie in de praktijk	20
Wat is POCT?	21
Waarom POCT?	25
<b>1 Noodzaak van zorginnovatie en rol van point of care technologie</b>	<b>31</b>
1.1 Crisis in de gezondheidszorg	31
1.2 Integraal Zorgakkoord: opmaat naar een veranderend zorgsysteem	33
1.3 Rol van diagnostiek in het veranderende 'passende zorgsysteem'	35
1.4 Point of care technologie en digitalisering van (zelf)zorg	37
1.5 Draagvlak bij professionals en patiënten voor point of care testing	41
<b>2 Point of care technologie in de praktijk</b>	<b>45</b>
2.1 Brede toepasbaarheid van point of care testing	45
2.2 Observaties bij de patiënt, is dit altijd point of care technologie?	47
2.3 Wearables en smartphones: mogelijkheden voor point of care technologie	48
2.4 Diverse betrouwbaar in de praktijk toepasbare doe-het-zelf POC-apparaten	52
2.4.1 Bloeddruk- en handkrachtmeters	52
2.4.2 Thermometers en weegschalen	53
2.4.3 Glucose (bloedsuiker) en point of care technologie: transitie naar de glucosesensor	53
2.4.4 Bloedstolling en point of care technologie: belang van kalibratie	58
2.4.5 Point of care biometrie, POCUS en thuismonitoring	62
2.5 Point of care testing bij medische spoed: acute POCT	64
2.5.1 Medische spoed	64
2.5.2 Bloedgasanalyse	64
2.5.3 CRP-meting bij infectie	65

2.6	Fouten bij POCT-gebruik vooral in (pre)analytische fase en soms multifactorieel	65
2.7	POCT als alternatief	70
2.7.1	POCT als alternatief met minder bloed	70
2.7.2	POCT als alternatief bij prikangst	71
2.7.3	Andere lichaamsvochten als alternatief voor bloedafname	72
2.8	Richtlijnen, reflecterend testen en klinische beslisseregels ondersteunen de diagnostiek	74
2.9	Waarde van een laboratoriumuitslag: kritisch verschil en referentiewaarden	77
2.10	Sensitiviteit en specificiteit van een diagnostische test	79
2.11	Impact van de IVDR en MDR op beschikbaarheid van POCT	81
<b>3</b>	<b>Innovaties in de laboratoriumtechnologie: de kraamkamer voor point of care testing?</b>	<b>85</b>
3.1	Met flowcytometrie kleuren op cellulair niveau	85
3.2	Kunstmatige intelligentie en machine learning	86
3.3	Met microfluidica van lab-on-a-chip naar brain-on-a-chip	89
3.4	mHealth: waar het mobieltje, kunstmatige intelligentie en microfluidica-technologie samenkomen	91
3.5	Metabolomics als toekomstige point of care testtoepassing?	91
3.6	Ademgasanalyse	92
3.7	Moleculairbiologische technologie, van PCR naar NGS: gereedschapskist voor POCT?	94
3.7.1	PCR en LAMP PCR	94
3.7.2	Next generation sequencing	95
3.7.3	Bewerken van genen met CRISPR-Cas-technologie	96
<b>4</b>	<b>Valkuilen bij het ontwikkelen en toepassen van (POC)-labtesten voor biomarkers</b>	<b>99</b>
4.1	Biomarkers	99
4.2	Welk biologisch materiaal is geschikt om biomarkers van stress (cortisol) en pijn (alfa-amylase) in te meten?	100
4.3	Vitamines als biomarkers voor een gezonde voedingsstatus	102
4.3.1	Belang van vitamines	102
4.3.2	Vitamine B12: hoe is een tekort onomstotelijk vast te stellen?	105
4.3.3	Vitamine D: wat meten om wat te weten?	106
<b>5</b>	<b>Ecosysteem van het lectoraat</b>	<b>111</b>
5.1	Plaats binnen Hogeschool Rotterdam	111
5.2	Kenniscentrum Zorginnovatie	113
5.3	(Organisatie van de lectoraten) zorgtechnologie en Zorgtech010	114
5.4	Regionale context	116



<b>6 Aandachtsgebied van het lectoraat: impact-ambitie, vraagstelling en voorgenomen onderzoeksprogramma op hoofdlijnen</b>	<b>121</b>
6.1 Impact-ambitie van het lectoraat	121
6.2 Onderzoeksprogramma van het lectoraat in hoofdlijnen	122
6.3 Onderzoeksprogramma lectoraat uitgewerkt in voorbeeldprojecten	127
6.3.1 Voorbeeldprojecten bij de eerste vraagstelling	127
Voorbeeldproject: optimalisatie van het proces van de POCT-diagnostiek in ziekenhuis en bij huisarts	129
Voorbeeldproject: point of care testing van hartmarker troponine in de ambulance	130
6.3.2 Voorbeeldprojecten bij de tweede vraagstelling	133
Voorbeeldproject: ontwikkeling van een innovatieve point of care labtest voor het aantonen van infectie	134
Voorbeeldproject: inzet van innovatieve point of care technologie voor het aantonen van stress	136
6.3.3 Voorbeeldproject bij de derde vraagstelling	138
Voorbeeldproject: data-analyse vitamine B12-diagnostiek	138
6.3.4 Voorbeeldprojecten bij de vierde vraagstelling	139
Voorbeeldproject: circulariteit en duurzaamheid van POCT-verbruikersmateriaal en -apparatuur	139
6.4 Conclusie	141
6.5 Epiloog: belang van het proces en van inclusiviteit van onderzoek	141
<b>Over de lector</b>	<b>143</b>
<b>Dankwoord</b>	<b>144</b>
<b>Toelichting op gebruikte termen</b>	<b>146</b>
<b>Referenties om verder te lezen</b>	<b>148</b>
<b>Eerdere uitgaven</b>	<b>166</b>

# Samenvatting

De toekomstbestendigheid van de gezondheidszorg staat momenteel onder druk. De gezondheidszorg staat voor de grote uitdaging dat minder professionals aan meer mensen zorg moeten gaan leveren, zonder dat de kosten daarbij mogen stijgen. Point of care technologie en digitale (zelf)zorg kunnen hier in potentie een positieve bijdrage aan leveren door het verhogen van de productiviteit bij het verwachte arbeidstekort aan zorgprofessionals. Bovendien draagt een passende inzet van digitale zorg en point of care technologie bij aan de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van de zorg, en verbetert het (mits goed geïmplementeerd) de zorgervaring en geeft het patiënten meer regie over hun gezondheid.

In deze publicatie van de openbare les van mij als lector 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' aan Hogeschool Rotterdam, worden de belangrijkste aspecten, de rol, het belang en de kritische succesfactoren van point of care technologie in de gezondheidszorg (en daarbuiten) besproken.

De opdracht van het lectoraat is om de mogelijkheden, barrières en randvoorwaarden te onderzoeken voor het ontwikkelen en uitvoeren van metingen bij mensen in hun eigen omgeving in het kader van preventie of monitoring van gezondheids- of zorgvragen.

In de introductie leg ik uit dat de point of care testing als doe-het-zelf-laboratoriumtest steeds meer opschuift naar en samengaat met de (vaak ook digitale) point of care technologie dicht bij de patiënt. In de introductie worden alle voor- en nadelen van de inzet van point of care technologie opgesomd, die in de daaropvolgende hoofdstukken verder uitgewerkt worden voor de praktijk.

In potentie kan de inzet van zorginnovatie en point of care technologie een noodzakelijke bijdrage leveren aan het aanpakken en oplossen van de huidige crisis in de gezondheidszorg. Het Integraal Zorgakkoord geeft 'passende zorg' als oplossingsrichting aan, waarbij passende zorg de juiste zorg op de juiste plek is, die samen met en rondom de patiënt tot stand komt. Doelmatige (zelf)diagnostiek heeft een belangrijke rol in het veranderende 'passende zorgsysteem', en deze ontwikkeling wordt gedragen door zowel de zorgprofessionals als het brede publiek (hoofdstuk 1).

Point of care testing en technologie zijn in toenemende mate breed in de praktijk toepasbaar, niet alleen in het ziekenhuis(laboratorium) maar ook in de eerstelijnszorg en bij mensen thuis. Om de zorgprofessional snel de juiste beslissing te laten nemen, beperkt point of care technologie zich niet alleen tot de draagbare diagnostische apparatuur waarmee bloed en urine geanalyseerd kunnen worden, maar omvat zij ook de 'wearables' die continu informatie verzamelen bij de patiënten over hun (hart) activiteit en beweging, en de gezondheidsapps waarmee de eigen 'personalized health information' zichtbaar wordt gemaakt en met zorgprofessionals kan worden gecommuniceerd. Voor het betrouwbaar kunnen toepassen van point of care technologie zijn onder andere training, kwaliteitssystemen, toegankelijke beslisingalgoritmes en digitale ondersteuning essentiële randvoorwaarden, die bij voorkeur vanuit ISO-geaccrediteerde medische laboratoria gefaciliteerd worden. Ook de samenwerking tussen de zorgprofessional en de patiënt verandert door het inzetten van point of care technologie (hoofdstuk 2).

Momenteel lijkt een 'technologie-revolutie' gaande binnen de wetenschap en (medische) laboratoriumdiagnostiek, waarbij de mogelijkheden eindeloos lijken. Door de steeds verder verbeterde technieken te combineren, door miniaturisatie (lab-on-a-chip) en door kennis over hoe grote datasets met computers en kunstmatige intelligentie begrijpelijk en inzichtelijk kunnen worden gemaakt, ontstaan ongekende mogelijkheden voor nieuwe toepassingen in de gezondheidstechnologie. Diverse van deze (sleutel)technologieën zijn ook belangrijk als het gaat om de ontwikkeling van nieuwe point of care toepassingen, en zij vinden hun oorsprong als technologie vaak in het medisch laboratorium, dat zo als het ware de kraamkamer van nieuwe point of care toepassingen is (hoofdstuk 3).

Bij het ontwikkelen en toepassen van laboratorium- en point of care testing voor biomarkers (indicatoren, zoals cortisol voor 'stress' en diverse vitamines voor 'gezondheid') dient rekening gehouden te worden met de valkuilen bij diagnostische inzet. Voor elke biomarker als mogelijke indicator voor gezond dan wel ziek zijn of het wel of niet aanslaan van een behandeling, geldt vrijwel zonder uitzondering dat er altijd uitzonderingen en beperkingen zijn, waardoor een 100 procent accuraat antwoord en volledige zekerheid niet te geven zijn. Vaak zijn meer onderzoek, een combinatie met aanvullende gegevens en zelfs multidisciplinair overleg nodig om een laboratoriumuitslag te duiden. Daarnaast is een trend van 'personalized medicine' (therapie op maat) zichtbaar, waarbij niet iedereen met dezelfde ziekte ook dezelfde behandeling krijgt, maar de behandelkeuze specifiek voor en aangepast aan de individuele patiënt gemaakt wordt, en wel op basis van de uitslag van de meting van biomarkers. Biomarkers dan wel specifieke laboratoriumuitkomsten hebben daarmee een steeds belangrijker rol bij de afweging die worden gemaakt in deze persoonlijke behandelplan (hoofdstuk 4).

Het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' sluit daarmee (als één van de drie lectoraten binnen het onderzoeksthema zorgtechnologie van Kenniscentrum Zorginnovatie) naadloos aan bij de maatschappelijke opgaven die Hogeschool Rotterdam geformuleerd heeft in haar Strategische Agenda 2023-2028 (Hogeschool Rotterdam, 2023): duurzame delta, vitale gemeenschap, toekomstbestendige economie en slimme & sociale stad (zie hoofdstuk 5).

De ambitie voor de impact van dit lectoraat is om het enorme potentieel aan mogelijkheden op het gebied van innovatieve laboratorium- en point of care technologie te ontsluiten en voor iedereen beschikbaar te maken. Om dit te kunnen realiseren is het essentieel dat de zorgprofessionals van de toekomst hier nu al in de praktijk kennis mee maken en door onderwijs en eigen onderzoek te weten komen welke mogelijkheden zorgtechnologie (mits goed geïmplementeerd) de gezondheidszorg kan bieden. Daartoe zijn de volgende vier vragenstellingen geformuleerd:

1. Hoe kan point of care technologie zinvol en betrouwbaar in de praktijk worden toegepast?
2. Hoe is point of care technologie voor thuis- en ziekenhuisdiagnostiek binnen Hogeschool Rotterdam te ontwikkelen?
3. Hoe zijn de (medische) data afkomstig uit het toepassen van innovatieve laboratorium- en point of care technologie te combineren met data-analyse en kunstmatige intelligentie, zodat de uitkomsten begrijpelijk en verantwoord – ook in de thuissituatie en voor niet-zorgprofessionals – inzicht geven in (de eigen, ook preventieve) gezondheidstoestand of diagnose?
4. Hoe kunnen innovatieve laboratorium- en point of care technologie duurzaam en circulair gemaakt worden?

Hoe deze vragen verder in relatie tot onderzoek, onderwijs en praktijk zijn uitgewerkt, illustreer ik aan de hand van diverse voorbeeldprojecten. Geconcludeerd wordt dat: i) samenwerken aan zorgtechnologische onderzoeksvragen het inzicht en begrip vergroot in wat passende inzet van point of care technologie in de zorg en de preventie van gezondheid kan betekenen, ii) de toekomstige praktijkprofessionals door onderwijs bekend raken met de mogelijkheden van point of care technologie en digitale (zelf) zorg en weten hoe ze zorgtechnologie in kunnen zetten als oplossing voor de krapte op de arbeidsmarkt, en iii) hiermee passende inzet van point of care technologie bijdraagt aan de kwaliteit, de betaalbaarheid en ook de toegankelijkheid en inclusiviteit van het toekomstige zorgstelsel, en dit allemaal op een duurzame en circulaire manier (hoofdstuk 6).

# Summary

The sustainability of healthcare is currently under pressure and faces the significant challenge that fewer professionals must care for more people without increasing costs. Point of care technology and digital (self)care can potentially contribute positively by addressing the expected labor shortage among healthcare professionals. Moreover, the appropriate use of digital care and point of care technology enhances the quality, accessibility, and affordability of healthcare, and, if well-implemented, improves the care experience and gives patients more control over their health.

In this public lecture I discuss as professor 'Innovation Laboratory and Point of Care Technology' at Rotterdam University of Applied Sciences the main aspects, roles, importance, and critical success factors of point of care technology in healthcare (and beyond).

The mission of the lectorate is to explore the possibilities, barriers, and prerequisites for developing and conducting measurements in people's own environments for the prevention or the monitoring of health or care issues. In the introduction I explain that point of care testing, as a do-it-yourself laboratory test, is increasingly merging with (often digital) point of care technology close to the patient. The introduction lists all the advantages and disadvantages of using point of care technology, which are further elaborated into practical applications in the following chapters.

The deployment of healthcare innovation and point of care technology has the potential to make a necessary contribution to counteracting and solving the current healthcare crisis. The Dutch Integral Care Agreement (IZA) suggests appropriate care as a solution, whereby appropriate care means the right care in the right place, created together with and around the patient. Effective (self)diagnostics play an important role in the evolving 'appropriate care system', a development supported by both healthcare professionals and the general public (Chapter 1).

Point of care testing and technology are increasingly widely applicable in practice, not only in hospital laboratories but also in primary care and at home. To enable healthcare professionals to make quick decisions, point of care technology is not limited to portable diagnostic equipment for analyzing blood and urine but also includes wearables that continuously collect data on (heart) activity and movement, and health apps that make personal health information visible and communicable with

healthcare professionals. In order to apply point of care technology reliably, training, quality systems, accessible decision-based algorithms, and digital support are essential prerequisites, that are preferably facilitated by ISO-accredited medical laboratories. Applying point of care technology also affects the collaboration between healthcare professionals and patients (Chapter 2).

Currently, there appears to be a ‘technological revolution’ underway in science and (medical) laboratory diagnostics, whereby the possibilities seem endless. Combining ever-improving techniques, miniaturization (lab-on-a-chip), and knowledge of making large data-sets understandable with computers and artificial intelligence creates unprecedented opportunities for new applications in health technology. Many of these key technologies are also crucial for the development of new point of care technology applications, often originating as technologies in medical laboratories, which thus serve as the cradle for new point of care technology applications (Chapter 3).

However, developing and applying laboratory and point of care testing for biomarkers, such as cortisol for stress and various vitamins for health, requires taking into account the pitfalls in diagnostic use. For each biomarker, as a potential indicator of health, disease or treatment effectiveness, there are nearly always exceptions and limitations that prevent giving an answer with 100% certainty. Often, more research, a combination with additional data, and even multidisciplinary consultation are necessary to interpret a lab result. Additionally, a trend toward ‘personalized medicine’ is evident, in which not everyone with the same disease receives the same treatment, and treatment choices are specific and tailored to the individual patient based on biomarker measurements. Biomarkers and specific lab results thus play an increasingly important role in considering this personalized treatment approach (Chapter 4).

As one of the three Care Technology lectorates of the Knowledge Center Care Innovation, the lectorate ‘Innovation of laboratory and point of care technology’ aligns seamlessly with the societal challenges formulated by Rotterdam University of Applied Sciences in the strategic agenda 2023–2028: sustainable delta, vital community, sustainable economy, and smart and social city (Chapter 5).

The impact ambition of this lectorate is to unlock and make available to everyone the enormous potential of innovative laboratory and point of care technology. To achieve this, it is essential for future healthcare professionals to gain practical knowledge now and learn through education and research what possibilities healthcare technology can offer, if well-implemented. To this end, the following questions have been formulated:

1. How can point of care technology be meaningfully and reliably applied in practice?
2. How can point of care technology for home and hospital diagnostics be developed within Rotterdam University of Applied Sciences?
3. How can the (medical) data from innovative laboratory and point of care technology be combined with data analysis and artificial intelligence to result in outcomes that are understandable and soundly informative about (preventive) health conditions or diagnoses, even in home settings and for non-healthcare professionals?
4. How can innovative laboratory and point of care technology be made sustainable and circular?

I illustrate the relationship of these questions to research, education, and practice through various example projects. The conclusion is that: i) collaboration on healthcare technology research questions enhances our understanding of the significance of appropriate use of point of care technology for care and prevention, ii) through education, future professionals become familiar with the possibilities of point of care technology and digital (self)care and know how to use healthcare technology as a solution to the labor market shortages, and iii) appropriate use of point of care technology thus contributes to the quality, affordability, accessibility, and inclusivity of the future healthcare system and all this in a sustainable and circular way (Chapter 6).

# Lijst van afkortingen

ACS	acuut coronair syndroom (acuut hartinfarct)
AI	artificial intelligence (kunstmatige intelligentie)
APTT	geactiveerde partiële tromboplastinetijd
AUC	area under the curve
BML	Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek
CGM	continue glucosemonitoring
CMI	Instituut voor Communicatie, Media en Informatietechnologie
CoE	Center of Expertise
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (longziekte)
CRISPR	clustered regularly interspaced short palindromic repeats
CRP	C-reefief proteïne
DAT	direct access testing
Diagned	(brancheorganisatie) Diagnostica Associatie Nederland
DOAC	directe orale anticoagulantia (voorheen ook nieuwe orale anticoagulantia)
DNA	desoxyribonucleic acid (desoxyribonucleïnezuur)
DSS	dried saliva spots
DTC	direct to consumer testing
DUS	dried urine spots
EAS	Instituut voor Engineering & Applied Sciences
ECG	elektrocardiogram
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EPD	elektronisch patiëntendossier
FGM	flash glucosemonitoring
FMS	Federatie Medisch Specialisten
fte	fulltime-equivalent (rekeneenheid voor personeelsomvang)
GC-MS	gaschromatografie-massaspectrometrie (scheidingstechniek)
hbo	hoger beroepsonderwijs
IBD	inflammatory bowel disease (darmonsteking)
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
ISO	International Organization for Standardization
IVDR	In Vitro Device Regulation
IVG	Instituut voor Gezondheidszorg
IZA	Integraal Zorgakkoord
KCHL	klinisch chemisch en hematologisch laboratorium
KCZI	Kenniscentrum Zorginnovatie



LAMP	loop-mediated isothermal amplification (PCR-techniek)
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry (massaspectrometrie-scheidingstechniek)
LEAF	laboratory efficiency assessment framework (standaard met criteria voor duurzame laboratoriumorganisaties)
LED	light-emitting diode (lichtgevende diode)
LESA	Landelijke Eerstelijns Samenwerkingsafpraak
LFT	laterale-flowtest
LIS	laboratorium-informatiesysteem (ICT-systeem van het medisch laboratorium)
MBO	microbloedonderzoek
MDR	Medical Device Regulation
NGS	next gen sequencing
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NLP	natural language processing (vorm van deep learning)
NMR	nucleaire magnetische resonantiespectroscopie
NTS	Nederlandse Triage Standaard
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NVML	Nederlandse Vereniging voor bioMedisch Laboratoriummedewerkers
NVWA	Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
OOR	Onderwijs- en Opleidingsregio
PCR	polymerase chain reaction
PGG	photoplethysmogram (fotoplethysmogram)
PGO	persoonlijke gezondheidsomgeving
pH	potentia hydrogenii (zuurgraad)
POCT	point of care testing/point of care technologie
(H)POCUS	(handheld) point of care ultrasound ([draagbare] point of care echografie)
PT	protrombinetijd
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio
QC	quality control (kwaliteitscontrole) (iQC: internal QC; eQC: external QC)
RFLP	restrictiefragmentlengtepolymorfisme
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
ROC	receiver operating characteristic (curve)
RNA	ribonucleic acid (ribonucleïnezuur)
SDG	sustainable development goal
SEH	spoedeisende hulp (afdeling van het ziekenhuis)
SiRM	Strategies in Regulated Markets
soa	seksueel overdraagbare aandoening
SNP	single-nucleotide polymorfismes (mutatie/variant in DNA)
TAT	turn-around time (doorlooptijd, van diagnostiek)

TGS	targeted gene sequencing
TLA	total lab automation (inrichting van centraal laboratorium)
VDBP	vitamine D-bindende proteïne
VKC	Vrouw-Kind Centrum
VMR	vitamine D-metabole ratio
VOC	volatile organic compounds (vluchtige organische verbindingen)
VR	virtual reality (vorm van immersieve technologie)
VWS	(ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WES	whole exome sequencing
WGS	whole genome sequencing

# Introductie

De opdracht van dit lectoraat is gericht op het ontwikkelen en uitvoeren van metingen bij mensen in hun eigen omgeving ten behoeve van preventie of monitoring van gezondheids- of zorgvragen, en laboratorium-zelftesten in het bijzonder. Point of care testing, zoals het door betrokkene bij de patiënt zelf uitvoeren van laboratoriumtesten en meten van de waarden die daaruit komen beter bekend staat, kent verschillende toepassingen. In deze introductie leg ik uit wat point of care testing en point of care technologie (POCT) inhouden, ga ik in op die verschillende toepassingsvormen en som ik de belangrijkste aspecten en de kritische succesfactoren van point of care testing op, met als doel het belang van dit lectoraat en de urgentie van brede maatschappelijke toepassing van laboratorium- en point of care technologie beter te laten begrijpen.

## Opdracht van het lectoraat

Kenniscentrum Zorginnovatie (KCZI) van Hogeschool Rotterdam deed in 2022 een vacature uit voor een 'Lector Innovatie van Labtechnologie: Lab to site'. De opdracht van dit lectoraat is om de mogelijkheden, barrières en randvoorwaarden te onderzoeken voor het ontwikkelen en uitvoeren van metingen bij mensen in hun eigen omgeving in het kader van preventie of monitoring van gezondheids- of zorgvragen. Bij aanvang in februari 2023 is de naam van de onderzoeksopdracht aangepast naar 'Lectoraat Innovatie Laboratorium- en Point of Care Technologie' en deze opdracht is samen te vatten in de volgende vragen: Hoe kunnen we labtesten ontwikkelen die gebruikt kunnen worden door mensen die zelf geen laboratoriumervaring en/of medische kennis hebben? En wat is nodig om deze testen zo groen en duurzaam mogelijk te laten zijn?

De aanleiding om een lectoraat met deze praktische onderzoeksvraag in te stellen, ligt in een aantal maatschappelijke ontwikkelingen:

- Mensen worden steeds meer in staat gesteld om zelf de verantwoordelijkheid te nemen voor hun gezondheid en (het omgaan met) hun ziekte of aandoening.
- Technologie krijgt een prominente plek bij vraagstukken rondom gezondheid en zorg.
- Ontwerpers van zorgtechnologie en technologie ter ondersteuning van gezondheid, zelfredzaamheid en welzijn werken nauw samen met eindgebruikers bij het ontwikkelen van deze technologieën.
- Metingen bij en in de omgeving van mensen worden in toenemende mate verricht door mensen zelf en/of hun naasten in plaats van daartoe opgeleide professionals.

- Niet alle gegevens vanuit deze testen worden door zorgprofessionals geïnterpreteerd en/of ingezien.
- Bij het ontwikkelen van deze testen en meetinstrumenten is het nadenken over duurzaamheid (bio-based materiaal, circulaire ketens) naast gebruiksvriendelijkheid een niet meer weg te denken element.

Deze ontwikkelingen raken het biologisch, chemisch en medisch laboratoriumonderzoek. Want welke laboratoriumtechnologieën zijn betrouwbaar toepasbaar door 'leken'? Wat zijn daarvoor de belangrijkste (rand)voorwaarden? Hoe sluit de kennisontwikkeling op het terrein van biomarkers (de biologisch meetbare indicatoren die informatie geven over de gezondheidstoestand) aan bij de mogelijkheden om deze biomarkers ook in te zetten in testen voor thuisgebruik? Wat worden de taken en de rollen van de onderzoeker? Maar ook: hoe ontwikkelt de innovatieve point of care labtest zich binnen het groeiende domein van digitale (zelf)zorg, waarin een revolutie aan technologische mogelijkheden met ook kunstmatige intelligentie en verregaande miniaturisatie (het steeds kleiner maken van de meetsystemen) aan de gang is?

Tot welke andere vakgebieden gaat de professional op het gebied van biologie en medisch laboratoriumonderzoek (BML) zich verhouden? Maar er zijn ook vragen die verder gaan dan BML, bijvoorbeeld: wat zijn de ethische consequenties van het zelf testen? Wat zijn de gevolgen van kwaliteitsborging? Hoe ziet de datastroom eruit? Hoe wordt voorkomen dat dit leidt tot grote afvalstromen? Dat zijn vragen die geadresseerd worden in het onderzoek van dit lectoraat.

## Urgentie voor bredere toepassing van laboratorium- en point of care technologie in de praktijk

De gezondheidszorg in Nederland is continu in transitie, waarbij het een antwoord probeert te vinden op de verschillende veranderthema's die spelen. Kosten, de ouder wordende mens met hogere levensverwachting, meer technologische ontwikkelingen, gepersonaliseerde precisiegeneeskunde en een tekort aan zorgpersoneel. Je zou kunnen spreken van een zorgcrisis. In haar boek *Crisis* (2022, p. 9) definieert Beatrice de Graaf het als volgt: "Onder crisis verstaan wij een gebeurtenis die diep ingrijpt in het functioneren van een organisatie of een sociaal systeem en waarbij in onzekerheid en onder tijdsdruk diepingrijpende beslissingen genomen moeten worden." De Graaf constateert dat het crisisbesef en de manier waarop we als maatschappij met crisis omgaan in de afgelopen eeuw, is veranderd. Vandaag de dag verwachten burgers dat de overheid elke crisis oplost. Maar de burgers vergeten en beseffen onvoldoende daarbij dat de zelf gecreëerde vooruitgang op het gebied van (medische) technologie, infrastructuur en moderne mogelijkheden het grootste crisis-risico vormt. Hoe lang kunnen we de dijken van de Nederlandse deltawerken nog verhogen, voor het water er toch echt een keertje overheen komt en weer een nieuwe crisis veroorzaakt? Deze beeldspraak geldt ook voor het huidige systeem van de Nederlandse gezondheidszorg.

Dus als men spreekt van een zorgcrisis, waar vraagt die crisis in de gezondheidszorg dan om? Wat kan, met welke middelen, mensen en technologie? Met welke slimme (en betaalbare) oplossingen kunnen we (het systeem van) de gezondheidszorg voor alle Nederlandse burgers beschikbaar houden en liefst nog verder verbeteren? Dat is de uitdaging waar we nu voor staan en waar de technologie, niet alleen binnen het laboratorium maar ook daarbuiten als point of care technologie, en de beschikbaarheid daarvan, een belangrijke bijdrage in zal (moeten) leveren.

## Wat is POCT?

De Engelse afkorting POCT staat doorgaans en strikt genomen voor 'point of care testing'. Letterlijk vertaald in het Nederlands zou dit 'zorgplektesten' zijn. In de NEN-EN-ISO-richtlijn 15189:2022 'Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie' is point of care testing (POCT) gedefinieerd als "onderzoek uitgevoerd nabij of op locatie van de patiënt". Onderzoek is vervolgens omschreven als een "verzameling van handelingen met als doel het vaststellen van een waarde in getal of tekst, of een karaktereigenschap", en een patiënt als de "persoon die de bron van het materiaal voor het onderzoek vormt". Het onderzoek wordt 'assay' of 'test' genoemd zodra het (medisch) laboratoriumonderzoek betreft en het onderzoeksmateriaal afkomstig is van een menselijk lichaam met als doel om informatie te verkrijgen over diagnose, controle (monitoring), beheer/beleid (management), preventie en/of behandeling van een ziekte of gezondheidstoestand.

Diagned (Diagnostica Associatie Nederland), de brancheorganisatie van Nederlandse bedrijven die zich richten op de ontwikkeling, productie en verkoop van in-vitro-diagnostiek en diabeteshulpmiddelen, definieert point of care testing als "in-vitro diagnostica die in de directe omgeving van de arts en patiënt kunnen worden gebruikt, en waarbij de test buiten het laboratorium door zorgprofessionals wordt uitgevoerd" (Diagned, 2023).

De Engelse term 'care' in de afkorting POCT beperkt zich steeds vaker niet uitsluitend tot zorg (voor gezondheid en welbevinden). Alternatieven voor 'care zijn 'point of action testing' en 'point of situation/site testing', waarbij het gezondheids- en zorgaspect van 'care' bij het doel van testen, steeds meer op de achtergrond komt te staan. Ook de 'T' van 'testing' in POCT wordt steeds vaker in een bredere context gebruikt, zoals in dit lectoraat, waarin de 'T' voor 'technologie' staat. De reden hiervoor is dat de term 'technologie' veel meer omvat dan alleen 'testing', de laboratoriumdiagnostiek als meting aan en bij de patiënt. Technologie omvat daarmee alle technologische mogelijkheden vlak bij en naast de patiënt, waarbij die technologie wordt toegepast in een omgeving die daar primair niet specifiek en exclusief voor is ingericht en bedoeld. Denk bij deze technologie bijvoorbeeld ook aan echografie in bijvoorbeeld de huisartspraktijk (Andersen et al., 2019) of de verpleegafdelingen, in plaats van de echografie/radiologie-afdeling binnen het ziekenhuis (Cid-Serra et al., 2022), een ontwikkeling die

met name sinds de beschikbaarheid van de gemakkelijk hanteerbare apparatuur voor 'point of care ultrasound' (POCUS) een vlucht heeft genomen (Hsieh et al., 2022). Bovendien is point of care technologie niet alleen toepasbaar bij mensen, maar ook bij dieren; het vormt in de veterinaire setting dan ook een groot vakgebied (Manassis et al., 2022). En zelfs bij planten; bij planten gaat het dan vaak om het moleculair genetisch met POCT vaststellen van een ziekteverwekker (Botella, 2022).

In de praktische laboratoriumgeneeskunde-richtlijn 'Evidence-based practice for point of care testing' (2006) van de Amerikaanse National Academy of Clinical Biochemistry wordt point of care testing gedefinieerd als "[...] clinical laboratory testing conducted close to the site of patient care, typically by clinical personnel whose primary training is not in the clinical laboratory sciences or by patients (self-testing). Point of care testing refers to any testing performed outside of the traditional, core or central laboratory." Dit laatste, namelijk het buiten het medisch laboratorium uitvoeren van de diagnostische test, is een relevante toevoeging, omdat leveranciers kleine analyse-apparatuur (waarop per keer slechts één enkel patiëntmateriaal geanalyseerd kan worden) vaak als point of care apparatuur presenteren. Niet zelden bestaat er dan ook een 'grotere broer'-variant van deze 'kleine broer'-analyseapparatuur, waarop meerder patiëntmaterialen tegelijkertijd bepaald kunnen worden. Op basis van bovenstaande definitie bestaan er ook diverse Engelstalige synoniemen van point of care testing, zoals ancillary testing (letterlijk: ondergeschikt, ondersteunend), satellite testing (waarbij satelliet refereert aan het in de nabijheid van de patiënt op afstand liggen van het centrale laboratorium), bedside testing, near patient testing, home testing, self-management, patient self-management, remote testing (letterlijk refererend aan het op afstand uitvoeren van de diagnostiek) en physician's office laboratories (verwijzend naar de spreekkamer van de [huis]arts). In de eHealth-literatuur wordt ook gesproken over 'do-it-yourself' health technologies (Rampton et al., 2021), en ook de term 'sample-to-answer' POC diagnostics komt voor (Liu, Han et al., 2021). Zoals wordt besproken in hoofdstuk 1, vormt de point of care technologie op haar beurt weer een belangrijk en relevant onderdeel van de grotere verzameling aan digitale (zelf)zorgmogelijkheden.

Naast point of care testing, waarbij de zorgprofessional (per definitie) de labtest uitvoert, bestaat ook het zogenoemde 'direct access testing' (DAT), waarbij een consument zelf (op eigen initiatief) een laboratoriumtest, gekocht bij de drogist of via het internet, uitvoert. Dit uitvoeren kan bestaan uit het alleen afnemen van het materiaal voor de labtest, zoals bij het bevolkingsonderzoek voor darmkanker (de betreffende persoon prikt het meegeleverde staafje in de eigen ontlasting, stopt dit staafje in het meegeleverde buisje en stuurt dit met de post naar het laboratorium, waar wordt bekeken of er bloed in de ontlasting aanwezig is; de uitslag krijgt de persoon vervolgens opgestuurd) of het zelf uitvoeren van de labtest, zoals met de corona-sneltest thuis (de consument verzamelt met het wattenstaafje uit de keelholte

en neus het eventueel aanwezige coronavirus, en meet de aanwezigheid daarvan volgens de bijgeleverde testinstructie, op het teststripje, dat hij/zij ook zelf afleest). 'Patient self-testing' – zoals DAT in de NEN-EN-ISO- richtlijn 15189:2022 wordt genoemd – valt daarmee dus expliciet buiten de definitie van point of care testing (uitgevoerd door een zorgprofessional), en daarmee dus ook buiten de richtlijnen die voor (professionele) point of care testing gelden.

Daarnaast bestaat ook nog het 'direct to consumer testing' (DTC) waarbij commerciële laboratoria (waaronder ook kwalitatief minder goede, niet-ISO-geaccrediteerde laboratoria) diagnostische testen aan consumenten aanbieden. DTC-testen die zo worden aangeboden, variëren van testen voor het monitoren van chronische ziekten, het vaststellen van seksueel overdraagbare ziekten (soa's), tot zelfs ook genetische testen. De voordelen van DTC voor de consument zijn dat het DTC testen op soa laagdrempelige (afrekenen aan de zelfscankassa), toegankelijke (lokaal bij de supermarkt), kostenbewuste en bovendien betrouwbare zorg is. Interessant is bovendien de mogelijkheid om 'sample-pooling' toe te passen, waarbij de soa-test in één keer wordt uitgevoerd op gemixt materiaal, afkomstig van (tot maximaal drie) verschillende lichaamsmaterialen, weliswaar met een tot 10 procent lagere sensitiviteit van de testuitslag. DTC-testen bieden op deze manier in specifieke gevallen toch toegang tot medische diagnostiek, zoals bij mensen die (vanwege werk nog) niet in de gelegenheid zijn om een medische afspraak te maken of aarzelen om te testen vanwege sociaal stigma of taal- of culturele barrières. Het doelgericht aanbieden van DTC-testen zou zo de toegang tot de reguliere gezondheidszorg mogelijk zelfs kunnen vergroten (Stoffel et al., 2022; Lodder & Harbers, 2024). Maar er kleven ook nadelen aan DTC-testen. Enerzijds wordt voor consumenten de overzichtelijkheid van het (betrouwbare) zorgaanbod minder duidelijk, en ontbreekt centraal toezicht. Ook adverteren private DTC-aanbieders met uitgebreidere 'complete' (soa-)testpakketten, waardoor onnodige diagnostiek (dus overdiagnostiek) wordt uitgevoerd. En naast deze overdiagnostiek, bestaat ook het gevaar op het uitvoeren van de niet-juiste diagnostiek (dus eigenlijk onderdiagnostiek omdat er geen (passende) diagnostiek wordt uitgevoerd terwijl het wel nodig is), en het zelf-dokteren zonder raadplegen van een professionele (huis)arts. De vraag blijft daarmee of op deze wijze met DTC-testen optimale zorg aan iedereen wordt geboden.

Samenvattend omvat de term point of care testing in de meest krappe betekenis medisch laboratoriumonderzoek in de nabijheid van de patiënt buiten het laboratorium uitgevoerd door zorgprofessionals, niet-zijnde laboratoriumpersoneel. In bredere zin beperkt point of care diagnostiek zich niet tot alleen laboratoriumonderzoek, kunnen ook laboratoriummedewerkers het onderzoek uitvoeren, kan het onderzoek ook bij dieren en planten worden uitgevoerd en hoeft daarmee dus ook niet altijd medisch te zijn. Wel dient het uitgevoerd te worden in een professionele setting. Het is dus belangrijk om in de discussie over point of care testing altijd de verantwoordelijkheden en omstandigheden te vermelden waaronder het (laboratorium)onderzoek plaatsvindt.

Omdat binnen KCZI lectoraten vanuit diverse andere zorgdisciplines dan de laboratoriumgeneeskunde zijn vertegenwoordigd en zorgtechnologie een belangrijk onderzoeksthema vormt, is gekozen om in deze openbare les over point of care technologie te spreken. Resumerend en zoals in Figuur 0.1 geïllustreerd, verschillen point of care testing, DTC en DAT onderling van elkaar maar maken ze wel allemaal onderdeel uit van point of care technologie.



Figuur 0.1: Voorbeelden van toepassingen van POC-technologie, POC testing, digitale (zelf)zorg, direct access testing (DAT) en direct to consumer testing (DTC): (boven links) centraal laboratorium met total lab automation (TLA); (midden) POC testing door zorgprofessional; (rechts) lab-on-a-chip-POC-technologie; (midden links) POC-glucose-self-testing (thuis of in zorginstelling); (midden) POC-technologie met continue glucosemeting; (rechts) DAT-afnameset en opstuurenvelop voor landelijk darmkankerscreeningsprogramma; (onder links) smartwatch met zelfmeet-sensortechnologie; (midden) gezondheidsapp voor digitale (zelf)zorg; (rechts) POC-bloeddrukmeter (thuis of in zorginstelling).



## Waarom POCT?

‘Een klein apparaatje dat honderden diagnostische tests op een vingerprik bloed uitvoert: te mooi of waar te zijn, of niet zo ver weg?’ Dat was de vraag die Harmans in 2021 aan een aantal klinisch chemici voorlegde, naar aanleiding van een Amerikaanse fraudezaak tegen E. Holmes. Holmes beweerde met het in 2003 opgerichte bedrijf Theranos een apparaatje te ontwikkelen – de ‘Edison’ – dat meer dan 240 laboratoriumtests zou kunnen uitvoeren met één druppel bloed uit een vingerprik. Theranos werd in 2018 definitief failliet verklaard zonder geleverd te hebben. In januari 2022 achtte een jury Holmes schuldig aan vier van de elf ten laste gelegde feiten in deze fraudezaak. Dat gebeurde nadat ‘The Wall Street Journal’ in 2015 onthulde dat Theranos, met een geschatte beurswaarde van 9 miljard dollar, het afgenomen bloed hoofdzakelijk op reeds bestaande apparaten analyseerde (Harmans, 2021). Op 18 november 2022 werd Holmes veroordeeld tot 135 maanden Amerikaanse cel.

Deze ‘casus Holmes’ illustreert mooi wat de medisch laboratoriumspecialist wellicht als de heilige graal beschouwt: alles in één druppel bloed kunnen meten, misschien wel de moderne alchemie, maar in de wetenschap dat de technologie nog niet zo ver is. Point of care testing is ontstaan uit de (medische) noodzaak om sneller laboratoriumuitslagen beschikbaar te hebben en niet langer (dan de normale doorlooptijd) gewacht kan worden op een testresultaat uit het centraal diagnostisch laboratorium. Deze doorlooptijd, ook wel turn-around time (TAT) genoemd, ontstaat doordat bij diagnostiek vanuit een centraal diagnostisch laboratorium eerst het bloed bij de patiënt afgenomen en naar het laboratorium gebracht moet worden, dat daar vaak door te centrifugeren (dat is: afdraaien van het buisje met bloed) voorbereid moet worden, vervolgens aangeboden moet worden aan een (groot) analyseplatform en (na validatie en autorisatie van de uitslag) digitaal aan de aanvrager (arts) gerapporteerd kan worden. Zelfs als dit cito (dat wil zeggen: met spoed) wordt uitgevoerd in een laboratorium dat met total lab automation (TLA) is ingericht (Figuur 0.2), wint de inzet van point of care testing het op de doorlooptijd.



*Figuur 0.2: Medisch laboratorium ingericht met total lab automation (TLA)-, waarin diverse analyseplatforms van leverancier Siemens Healthineers gekoppeld zijn aan een Impeco-tracksysteem. Op de track worden de buisjes met bloed of ander patiëntmateriaal automatisch vanuit de input/output-module getransporteerd, voorberekt (centrifugeren), ontdopt, op de diverse platforms geanalyseerd en, als alle uitslagen bekend zijn, met aluminiumfolie afgesloten en enige dagen bewaard in een grote koelkast (storage), die ook met de track is verbonden, alvorens automatisch te worden afgevoerd via een container voor biologisch afval. Bron afbeelding: Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda en Siemens Healthineers Nederland BV.*

Een van de belangrijkste voordelen van point of care technologie is de brede toepasbaarheid van deze technologie, waarbij de meting in de nabijheid van de patiënt wordt uitgevoerd en de testuitslag vrijwel direct beschikbaar is, en daarmee kan er – indien de uitslag daar aanleiding toe geeft – ook direct gehandeld worden. Ofschoon point of care technologie legio toepassingsmogelijkheden en andere voordelen kent, zijn er ook net zo veel randvoorwaarden en minpunten aan de inzet van deze technologie verbonden. In Tabel 0.1 zijn de belangrijkste aspecten, kritische succesfactoren zo je wil, van point of care testing en -technologie bij elkaar opgesomd. Per POCT-aspect is aangegeven wat hiervan de voordelen en nadelen zijn.

Tabel 0.1: Belangrijkste POCT-aspecten, waarbij de voordelen en nadelen (en op te lossen randvoorwaarden) zijn benoemd, en die in dit boek verder in detail worden besproken en toegelicht.

POCT-aspecten (en kritische succesfactor)	Voordeel POCT	Nadeel POCT
Noodzaak van zorginnovatie en rol van POCT		
Naamgeving POCT (introductie)	POCT spreekt tot de verbeelding: 'sample-to-answer' en 'do-it-yourself'.	Bij leken is de term POCT (zorgplektest) onbekend en onduidelijk.
Toekomstbestendigheid in relatie tot zorgcrisis (introductie)	POCT en digitale (zelf)zorg dragen bij passende inzet bij aan de productieverbetering bij het verwachte tekort aan zorgprofessionals.	De effectiviteit en implementatie van POCT kunnen in de praktijk tekortschieten, wat ten koste gaat van het verbeteren van de zorgervaring en het geven van meer regie aan patiënten over hun gezondheid.
Kwaliteit van zorg (hoofdstuk 1)	POCT verbetert de zorgervaring en geeft patiënten meer regie over hun gezondheid.	De inzet van POCT vereist een grotere beschikbaarheid van mensen en middelen, en is uitsluitend met het juiste politieke draagvlak en de juiste beleidskeuzes in de praktijk te realiseren.
Toegankelijkheid (en inclusiviteit) van zorg (hoofdstuk 1)	Door de eenvoud, geringe kosten en toegankelijkheid is POCT (ook in gebieden met een laag ontwikkelde gezondheidszorg) hoog.	Gebruikersinstructies voor POCT (geschreven en in beeld) zijn niet altijd en voor iedereen begrijpelijk.
Betaalbaarheid van zorg (hoofdstuk 1)	Kostenbesparing door POCT is mogelijk door het direct medisch kunnen handelen als gevolg van een snel logistiek proces.	POCT is vaak duurder dan een laboratoriumbepaling uitgevoerd in een centraal laboratorium.
Publiek draagvlak (hoofdstuk 1)	POCT is sinds de coronapandemie bij een breed publiek bekend. De relatie patiënt-zorgverlener verandert omdat POCT meer regie aan patiënten over hun gezondheid geeft.	Zorgverleners zijn nog onvoldoende voorbereid op en bekend met de (on)mogelijkheden van POCT.
Gebruiker (patiënt)		
Toepasbaarheid (hoofdstuk 2)	POCT is breed toepasbaar, bij en door de patiënt/gebruiker zelf overal uitvoerbaar. Toepasbaarheid van POCT in de kliniek en daarbuiten is breed en neemt steeds verder toe.	Ervaring en scholing zijn voor een betrouwbare toepasbaarheid van POCT nodig. Denk bijvoorbeeld aan de voorbereiding van de test en het onder de juiste condities opslaan en bewaren van POCT-reagentia.
Gebruikersgemak (hoofdstuk 2)	POCT is overal uitvoerbaar; het prik/afnamemoment is flexibel; de apparatuur is draagbaar.	Bij een (sterk) afwijkende uitslag dient het onderzoek bij het laboratorium te worden bevestigd of verder uitgebreid.
Individuele flexibiliteit (hoofdstuk 2 en 3)	Er wordt draagbare technologie (mHealth) gebruikt met eigen regie bij de patiënt (zelfmanagement en personalized medicine).	POCT is niet voor iedereen geschikt en (financieel of verzekeringstechnisch) toegankelijk.

POCT-aspecten (en kritische succesfactor)	Voordeel POCT	Nadeel POCT
Prikangst (hoofdstuk 2)	Vaak volstaat een capillaire bloedafname (vingerprik) waardoor veneuze bloedafname voorkomen kan worden, zeker belangrijk bij prikangst. Ook is het toepassen van POCT in andere materialen dan bloed een goede optie.	Doorgaans is een druppel bloed nodig voor de POCT-analyse, waardoor een vingerprik nodig is en prikangst wellicht (in minder mate) blijft bestaan.
Analytisch proces		
Betrouwbaarheid in de (pre)analytische fase (hoofdstuk 2)	De pre-analytische fase is kort, waardoor de testuitslag direct en snel beschikbaar is.	De pre-analytische fase is minder goed controleerbaar, waardoor deze fase in de praktijk de grootste bron van onjuiste uitslagen en frustratie bij gebruikers vormt.
Betrouwbaarheid in de post-analytische fase (hoofdstuk 2)	De administratieve last is kleiner bij POCT.	Niet alle POCT is met het ICT-netwerk te verbinden, waardoor uitslagen (soms) niet terug te vinden of gearchiveerd zijn.
Monstermateriaal (hoofdstuk 2)	Een klein monstervolume (vingerprik) volstaat voor de analyse.	Als de test mislukt, is er vaak geen restmateriaal beschikbaar om de test te herhalen of te conformeren.
Doorlooptijd (hoofdstuk 1)	POCT heeft een korte doorlooptijd (TAT), de uitslag is direct beschikbaar.	De test is (in principe) eenmalig uitvoerbaar en kan dus niet herhaald wanneer deze mislukt.
Voorzieningen (hoofdstuk 1 en 2)	POCT werkt onafhankelijk van een extern energienetwerk (door eigen batterij) of waternetwerk, daarmee is het ook een goede optie als noodvoorziening.	Door de beperkte houdbaarheid van reagentia en materialen kan de continuïteit van POCT-beschikbaarheid haperen.
Kwaliteitssysteem (hoofdstuk 2)	Validaties en eQC-programma's zijn beschikbaar voor POCT. POCT is opgenomen in ISO-15189:2022 kwaliteitsrichtlijn voor medische laboratoria.	De urgentie voor het toepassen van kwaliteitsvereisten is minder aanwezig bij gebruikers van POCT die zelf niet een (als) laboratorium- of zorgprofessional (opgeleid) zijn.
Nauwkeurigheid/juistheid (hoofdstuk 2)	De nauwkeurigheid van de test is goed, mits met kennis en kunde uitgevoerd bij een passende indicatiestelling.	De analytische prestatie is minder goed dan in het laboratorium. Het kritische verschil is groter bij POCT dan bij een labtest uitgevoerd in een centraal laboratorium.
Metereologische herleidbaarheid en kalibratie (hoofdstuk 2)	Kalibratie van POCT gebeurt door de leverancier (naar internationale standaard).	Kalibratie van POCT door gebruiker zelf is niet mogelijk, waardoor de vergelijkbaarheid van de uitslag met andere testuitslagen een aandachtspunt vormt.
Scholing en praktijkervaring		
Training en scholing (hoofdstuk 2)	POCT is in principe voor iedereen eenvoudig uitvoerbaar (mogelijk na korte instructie), dus ook uitvoerbaar door anderen dan de hoogopgeleide laboratoriummedewerkers	Grootschalige scholing is noodzakelijk voor de omvangrijke POCT-gebruikersgroep (patiënten en/of medewerkers).

POCT-aspecten (en kritische succesfactor)	Voordeel POCT	Nadeel POCT
Interpretatie (hoofdstuk 2 en 4)	De interpretatie van de POC testuitslag is duidelijk, omdat de sensitiviteit en specificiteit bekend zijn.	Soms is de uitslag moeilijk afleesbaar. Interpretatie van de testuitslag moet gebeuren in samenhang met de context en richtlijn, en is daarmee (soms) complex.
Indicatiestelling (hoofdstuk 2 en 4)	POCT is passende diagnostiek indien de uitslag passend wordt geïnterpreteerd, in samenhang met de sensitiviteit en specificiteit van de test.	POCT kan leiden tot overdiagnostiek. Door de eenvoudige beschikbaarheid is POCT ook buiten de beoogde indicatiestelling te gebruiken.
Overige succesfactoren (en risico's)		
Digitalisering en ICT (hoofdstuk 1 en 3)	POCT sluit aan bij digitale (zelf)zorg, waardoor testuitslagen direct in het medisch patiëntdossier beschikbaar en inzichtelijk zijn voor zorgprofessionals.	Niet alle POCT is met een ICT-netwerk verbonden, waardoor uitslagen niet altijd herleidbaar gearchiveerd zijn.
Circulariteit/duurzaamheid (milieubelasting) (hoofdstuk 6)	POCT is flexibel en op maat inzetbaar, door de onafhankelijkheid van een extern energienetwerk (door eigen batterij) of waternetwerk. De individuele verpakking van POCT voorkomt weggooien van een restant aan niet-gebruikte POCT-materialen.	De individuele verpakking zorgt voor veel afval. De levenscyclus van POCT-apparatuur is korter dan van apparatuur in een TLA-georganiseerd centraal laboratorium.
Innovatie (hoofdstuk 3)	Door het combineren van innovatieve technieken zoals miniaturisatie (lab-on-a-chip), microfluiditeit en AI, komen nieuwe POCT toepassingen beschikbaar.	Technologische vooruitgang is niet (altijd) voor iedereen beschikbaar en gewenst (inclusiviteit).
Ethiek (introductie)	De relatie patiënt-zorgverlener verandert omdat POCT meer regie aan patiënten over hun gezondheid geeft, met alle voordelen van dien.	De relatie patiënt-zorgverlener verandert omdat POCT meer regie aan patiënten over hun gezondheid geeft, met alle nadelen van dien.
Implementatie (hoofdstuk 6)	POCT is goed te implementeren, indien professioneel uitgevoerd in nauwe samenwerking met een ISO-geaccrediteerd medisch laboratorium.	De implementatie van POCT kent risico's, indien de betrokkenheid en deskundigheid op het gebied van POCT ontbreken.
Richtlijnen (hoofdstuk 2)	De IVDR- en MDR-verordeningen regelen een verbeterde patiëntveiligheid en klinische veiligheid van POCT binnen de EU. POCT opgenomen in ISO-15189 kwaliteitsrichtlijn voor medische laboratoria.	Het voldoen aan de IVDR/MDR wetgeving is tijdrovend en kostbaar en kan daarmee de (toekomstige) beschikbaarheid van POC technologie belemmeren.



# Noodzaak van zorginnovatie en de rol van point of care technologie

In dit hoofdstuk ga ik in op hoe de inzet van zorginnovatie en point of care technologie een noodzakelijke bijdrage kan leveren aan het aanpakken en oplossen van de huidige crisis in de gezondheidszorg. Het Integraal Zorgakkoord wordt besproken als opmaat naar een veranderend zorgsysteem. Ik ga ook in op de rol van diagnostiek bij passende zorg. De bijdrage van point of care technologie zoals aangegeven in het rapport *Geschat potentieel digitale zorg* van Strategies in Regulated Markets (SiRM, 2023) wordt toegelicht, waarbij geconcludeerd wordt dat passende inzet van point of care technologie en digitale zorg bijdraagt aan de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van de zorg. Passende inzet van point of care technologie, mits goed geïmplementeerd, verbetert de zorgervaring en geeft patiënten meer regie over hun gezondheid. Ik sluit hoofdstuk af met de constatering dat het publieke draagvlak voor point of care testing groot is en steeds groter wordt.

## 1.1 Crisis in de gezondheidszorg

De gezondheidszorg zit in een crisis en staat voor de grote uitdaging dat minder professionals de zorg voor meer mensen moeten gaan leveren, zonder dat de kosten daarbij mogen stijgen. Doordat de levensverwachting stijgt, zal ook de vergrijzing toenemen en daarmee zal een steeds verder toenemende zorgvraag ontstaan. Met name de vraag naar langdurige zorg neemt toe. De verwachte maatschappelijke trend is dat mensen langer (zelfstandig) thuis blijven wonen en minder in zieken-, verpleeg- en verzorgingshuizen zullen verblijven. Een andere trend is die van 'shared decision making', waarbij de patiënt en de arts gezamenlijk tot een besluit over het behandelplan komen. Verwanten krijgen in de zorg voor patiënten een steeds grotere rol. En veel mantelzorgers zijn al gewend om zelf zorgtechnische handelingen te verrichten, zoals het spuiten van insuline (Peeters, 2023).

In het rapport *Toekomstverkenning zorguitgaven 2015-2060* staat dat het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) verwacht dat ook na de piek van de vergrijzing rond 2040 de zorguitgaven gemiddeld met ongeveer 2,8 procent per jaar zullen blijven stijgen (Vonk et al., 2020). Twee derde van de stijging van de uitgaven wordt veroorzaakt door andere factoren dan vergrijzing. De komende jaren komen namelijk meer mensen steeds eerder in aanraking met de zorg. Dat komt door nieuwe mogelijkheden om

ziekten vroegtijdig op te sporen en doordat er meer medische kennis is. Ook worden mensen langer en intensiever behandeld dan vroeger. Bovendien worden voor die behandelingen van ziekten steeds meer nieuwe, vaak dure, technologieën of geneesmiddelen ingezet (zoals bij kanker), die zich daardoor steeds meer als een chronische in plaats van dodelijke ziekte ontwikkelen. Het RIVM verwacht dat in 2060 het meeste geld naar de ziekenhuizenzorg gaat, per jaar zo'n 96 miljard euro. Maar ook de uitgaven voor gehandicapten- en ouderenzorg nemen sterk toe. De uitgaven voor geestelijke gezondheidszorg zijn tegen die tijd verviervoudigd. Uitgesplitst naar ziekten, stijgen vooral de uitgaven voor dementie, kanker en hart- en vaatziekten (Vonk et al., 2020).

In een interview in Medisch Contact (Kleijne & Nieboer, 2019) vatte de toenmalig minister van VWS de oplossing voor de crisis als volgt samen: *"We kunnen de zorg niet houden zoals wij het hebben. Wij moeten op zoek naar nieuwe vormen. Wij moeten drie V's versterken. Ten eerste Voorkomen, wij moeten heel veel meer investeren in preventie en het voorkomen van duurdere zorg. Het businessmodel voor preventie ontbreekt nu nog. Wij moeten zorg Verplaatsen, de beweging van de wachtkamer naar de huiskamer maken. En wij moeten de zorg Vervangen door innovatieve oplossingen. Voor alle drie de V's is hele intensieve samenwerking nodig. Over domeinen heen, in de wijk, in de regio's."*

Om de door de minister beoogde transitie in de zorg mogelijk te kunnen maken, is de inzet van technologie belangrijk. Technologische ontwikkeling alleen is echter niet voldoende. Ook de inzet van kennis uit de mens- en maatschappijwetenschappen is nodig om invulling te geven aan die technologie en zo de verbinding tussen technologie en praktijk te leggen. Om de samenleving met deze beoogde transitie beter te maken, is het belangrijk om te experimenteren met combinaties van technologische en niet-technologische innovaties en gebruikers actief bij de implementatie en evaluatie van de beoogde doelstellingen te betrekken.

Deze en vele andere oplossingsrichtingen moeten worden gebruikt om de crisis in de gezondheidszorg het hoofd te bieden en de gezondheidszorg toekomstbestendig te maken. Om dit voor elkaar te krijgen zijn naast urgentiebesef, ook visie en regie nodig. De volgende paragraaf beschrijft hoe de stijgende zorgkosten aanleiding waren voor de politiek en de zorgsector om met het Integraal Zorgakkoord (IZA) richting te geven aan de noodzakelijke visie en keuzes die gemaakt moeten gaan worden om de stijging van de zorgkosten serieus af te remmen, met behoud van passende zorg (Actiz et al., 2022).



## 1.2 Integraal Zorgakkoord: opmaat naar een veranderend zorgsysteem

Om goede zorg ook in de ( nabije) toekomst toegankelijk en betaalbaar te houden, hebben overheid en zorgsector samen het Integraal Zorgakkoord (IZA) opgesteld (Actiz et al, 2022). Niets doen is geen optie, want het kunnen vertrouwen op (continuïteit van) zorg staat onder druk. Allereerst bij de zorgprofessionals: zij zijn vanuit zichzelf (intrinsiek) gemotiveerd en goed opgeleid, maar worden overvraagd. Ze hebben het gewoonweg 'te druk'. De zware werkomstandigheden, de administratieve rompslomp en het verlies aan professionele autonomie leiden tot uitval van zorgprofessionals door ziekte of zelfs vertrek uit het werkveld. Hierdoor ontstaan nog meer werkdruk en een nog groter tekort aan zorgprofessionals op de arbeidsmarkt.

De opdracht die het IZA stelt aan de zorgtransitie is drieledig:

1. *Toegankelijkheid.* Bij een aanhoudend stijgende vraag naar zorg zijn gezondheid, kwaliteit van leven en levensverwachting ongelijk verdeeld. Zo is de levensverwachting over het algemeen hoger in stedelijke gebieden dan op het platteland, wat kan samenhangen met verschillen in levensstijl, toegang tot gezondheidszorg en sociaaleconomische factoren. Mensen leven langer en het aantal ouderen ten opzichte van het aantal werkenden neemt toe. De medische vooruitgang heeft ervoor gezorgd dat veel ziektes waar iemand vroeger vanwege het ontbreken van een passende behandeling aan overleed, nu chronische (langdurige) aandoeningen zijn (denk aan kanker en Aids-HIV). Met het ouder worden en langer leven neemt ook het aantal mensen met meerdere aandoeningen toe en daarmee ook de zorgvraag en complexiteit daarvan.
2. *Kwaliteit.* Een omslag van 'zorgen voor mensen' naar 'zorgen met mensen' is nodig om voldoende (hoog) kwalitatieve zorg te kunnen blijven bieden. De onderlinge samenwerking tussen eindgebruikers, (zorg)uitvoerders, financiers, verzekeraars, indicatiestellers, toestemminggevers, wetgevers en lokale en landelijke overheden is nu door versnippering te complex en dit staat een noodzakelijke en vanzelfsprekende samenwerking en het kunnen bieden van kwalitatieve zorg in de weg. De afweging wie wanneer welke zorg krijgt moet samen gemaakt worden, ook met de patiënt, waarbij niet alle problemen altijd om een medisch antwoord vragen.
3. *Betaalbaarheid.* Welke middelen zijn beschikbaar om de continuïteit van zorg in de toekomst te kunnen blijven bieden? Dan gaat het over geld: geld voor mensen die in de zorg werken, maar ook geld voor alle middelen in de zorg, zoals zorgtechnologie en medicijnen. De verwachting is dat, zonder ingrijpende verandering, de zorgkosten in 2060 zijn verdrievoudigd en in 2040 één op de vier werknemers in Nederland in de zorg werkt, nu is dat nog één op de zes. Dit scenario is onhaalbaar vanwege het gebrek aan voldoende zorgprofessionals op de arbeidsmarkt enerzijds en de onbetaalbaarheid van de zorg anderzijds. Een hervorming van het zorgsysteem is dus onafwendbaar.

In het IZA zijn ook de lijnen aangegeven waarlangs deze hervorming van het Nederlandse zorgsysteem zal moeten plaatsvinden. Het volgende is nodig voor passende zorg:

- het bieden van zorg van goede kwaliteit, eerlijk en gelijk beschikbaar voor alle groepen binnen de diversiteit van de samenleving;
- het bevorderen van een gezonde leefstijl (preventie) en versterken van de zelfredzaamheid;
- het afremmen van medicalisering door het bieden van andere, passende hulp op de zorgvraag;
- het optimaal inzetten van beschikbare capaciteit aan zorgtijd, -energie en -geld;
- het verminderen van administratieve lasten;
- het weer aantrekkelijk maken van het beroep van zorgprofessional door het bieden van werkplezier, een veilige werkomgeving en een levenslang carrièreperspectief met behoud van fysieke en mentale gezondheid voor de zorgprofessional zelf;
- het uitwisselen van gegevens als essentiële randvoorwaarde voor onderlinge samenwerking en het bieden van goede en veilige zorg;
- het snel en effectief verspreiden van bewezen innovaties en afschalen van zorg die niet (meer) passend is;
- het zorgproces faciliteren door technologische toepassingen, zoals eHealth, en ontzorgen van de zorgprofessional;
- het inzetten op klimaatneutrale zorg met spaarzaam en circulair gebruik van grondstoffen en materialen.

In het IZA resulteren deze oplossingsrichtingen in de volgende uitgangspunten voor passende zorg. Passende zorg is waardegedreven. Zorg is aantoonbaar effectief en heeft meerwaarde voor de patiënt. Mensen, middelen en materialen worden doelmatig ingezet. Passende zorg komt samen met en rondom de patiënt tot stand. Passende zorg betekent de juiste zorg op de juiste plek. Passende zorg gaat over gezondheid in plaats van over ziekte. En ten slotte wordt passende zorg geleverd in een prettige werkomgeving.

Wat betekenen deze uitgangspunten in het IZA voor passende zorg en het belang van inzet van technologie om de noodzakelijke transitie in de zorg te realiseren, voor de inzet van (laboratorium)diagnostiek in het algemeen en point of care technologie in het bijzonder? Kan de inzet van point of care technologie door het bieden van passende zorg bijdragen aan de transitie van het zorgsysteem? Point of care technologie kan aantoonbaar effectief en doelmatig, samen met en rondom de patiënt worden aangeboden en georganiseerd, en voldoet daarmee aan de criteria die het IZA aan passende zorg stelt. Dit constaterend, kom ik bij de vraag wanneer iets nu wel of niet goede en doelmatige laboratorium- en point of care diagnostiek is? Om deze vraag te kunnen beantwoorden, gaat de volgende paragraaf in op de rol en criteria die aan point of care (laboratorium)diagnostiek en -technologie gesteld mogen worden in het veranderende 'passende zorgsysteem'.

### 1.3 Rol van diagnostiek in het veranderende 'passende zorgsysteem'

Diagnostiek wordt niet alleen ingezet voor het stellen van een diagnose, maar ook voor het tijdig opsporen van ziektes, in de vorm van bijvoorbeeld screening op borst- of darmkanker, of infectiepreventie. Daarnaast geeft diagnostiek (in de vorm van bijvoorbeeld de stadiëring van tumoren) met een indicatie voor de prognose van een patiënt richting aan de behandeling en aan de monitoring van het effect daarvan, met bijvoorbeeld het volgen van de bloedglucosewaarden. Daarnaast speelt diagnostiek een rol in de evaluatie van de geboden zorg en kan goede diagnostiek de totale kosten van een behandeling verlagen door in een vroeg stadium de juiste behandeling voor de individuele patiënt te bepalen. Daarom heeft diagnostiek grote invloed op de aard en omvang van de (vervolg)zorg, en daarmee een groot effect op de kosten daarvan. Goede diagnostiek draagt daarmee bij aan passende zorg.

Als het dus om het realiseren van het 'passende zorgsysteem' gaat, zoals aangegeven in het IZA, dan is een belangrijke bijdrage toebedeeld aan zorgtechnologie, innovatieve laboratoriumdiagnostiek en point of care technologie. In het visiedocument *Diagnostiek: koersbepalend* van de Federatie Medisch Specialisten (FMS, 2022) is het belang van deze bijdrage van de diagnostiek verder uitgewerkt. De kernboodschap van de FMS is dat de juiste inzet van diagnostiek enerzijds richting geeft aan de behandelopties voor de individuele patiënt en verwijzer en anderzijds de veranderingen en toename in de zorgvraag opvangt. Door de juiste inzet van diagnostiek op de juiste plaats en op het juiste moment kunnen kosten worden bespaard: dan is het inzetten van diagnostiek juist een kostenbesparing en niet alleen kostenpost. Op pagina 3 van het visiedocument is te lezen dat "*diagnostiek [sic] de basis vormt voor het bepalen van de best passende zorg. Om deze meerwaarde te kunnen inzetten is het noodzakelijk dat de diagnostische professionals en hun diagnostische faciliteiten goed zijn ingebed in het zorgnetwerk rondom de patiënt, zowel binnen als buiten het ziekenhuis*". En op pagina 23 gaat het verder: "*Een samenhangend aanbod van diagnostiek, beschikbaarheid van informatie over alle lijnen heen en een goede afstemming tussen de*

*aanvrager en de medisch specialist binnen de diagnostiek, draagt bij aan gepast gebruik van zorg.” Dit proces van samenwerking binnen én over de lijnen van de zorg heen wordt netwerkgeneeskunde genoemd en de randvoorwaarden die daar voor nodig zijn sluiten naadloos aan bij de uitgangspunten voor passende zorg in het IZA (Actiz et al., 2022).*

De randvoorwaarden voor goede en doelmatige diagnostiek, zoals genoemd in de visie van de FMS (2022) zijn:

- *Goede toegankelijkheid voor patiënten.* Omdat diagnostiek in alle fasen van de zorgverlening en in alle lijnen van de zorg een integraal onderdeel uitmaakt van het zorgproces, is het belangrijk dat de toegankelijkheid van diagnostische voorzieningen op al deze plekken gewaarborgd is.
- *Optimaal gebruik van kennis en infrastructuur.* Als diagnostiecapaciteit in de ziekenhuizen niet wordt gebruikt, leidt dit tot een onnodige kostentoeename voor ziekenhuizen en daarmee ook tot een macro-economische kostenstijging. Met een goed netwerk van bloedafnamepunten in de wijk voor de laboratoriumdiagnostiek, met consultatie en advies van medisch specialisten en met diagnostisch toetsingsoverleg kan aan huisartsen en hun patiënten de juiste diagnostische zorg op het juiste moment worden geboden.
- *Werken in netwerken.* Passend bij de ontwikkelingen in de zorg waarin zorgaanbieders en professionals over de lijnen heen steeds meer met elkaar samenwerken, ontstaan ook netwerken binnen de diagnostiek, zowel in dienstverlening als in kennis. Het gaat dan niet alleen om netwerken rondom de patiënt, maar ook om netwerken tussen zorgprofessionals, zowel binnen als buiten de muren van het ziekenhuis. Diagnostiek wordt daarmee nog meer de verbindende schakel in de zorg.
- *Inzet van ICT.* Een doelmatige inzet van diagnostiek vereist een samenhangende ICT-infrastructuur in de regio tussen nulde-, eerste- en tweedelijnszorgaanbieders en tussen tweedelijnszorgaanbieders onderling. Het gaat hierbij om de beschikbaarheid van diagnostische gegevens op de juiste plaats en tijd en bij de behandelaar die deze nodig heeft. Een goede ICT-infrastructuur levert onder meer relevante data die kunnen worden gebruikt voor andere innovatieve doeleinden. Zo kan het gebruik van diagnostische data bijdragen aan het bieden van de juiste zorg en aan het selecteren van patiënten voor inhaalzorg. In de nabije toekomst zal het mogelijk worden om via datasciencetechnieken de grote hoeveelheden diagnostische gegevens te vertalen naar zinvolle medische informatie.

- *Adequate bekostiging.* De huidige bekostiging van diagnostiek is gebaseerd op het aantal verrichtingen en dat werkt contraproductief als het gaat om het organiseren en in stand houden van een kwalitatief sterk en samenhangend diagnostisch netwerk.

Terugkomend op de in paragraaf 1.2 gestelde vraag wanneer iets nu wel of niet goede en doelmatige laboratorium- en point of care diagnostiek is, kan ik concluderen dat er heldere randvoorwaarden bestaan om voor patiënten toegankelijke, zinvolle en doelmatige laboratorium- en point of care diagnostiek te realiseren. Deze randvoorwaarden zijn: toegankelijkheid, inzet van ICT, optimaal gebruik van infrastructuur en (financiële) middelen, kennisdeling en samenwerking in netwerken. Dus om de bestaande crisis in de gezondheidszorg het hoofd te kunnen bieden en de noodzakelijke transitie naar een 'passend zorgsysteem' te realiseren, is de inzet van technologie nodig (waaronder point of care technologie en passende diagnostiek). Aansluitend bij de uitgangspunten voor passende zorg in het IZA, is hierbij een belangrijke bijdrage toebedeeld aan zorgtechnologie, innovatieve laboratoriumdiagnostiek en point of care technologie.

#### 1.4 Point of care technologie en digitalisering van (zelf)zorg

Het SiRM heeft in haar rapport *Geschat potentieel digitale zorg (2023)* literatuurbronnen en praktijkdata verzameld uit interviews en op basis daarvan een lijst met ongeveer honderd voorbeelden van bekende digitale zorgtoepassingen opgesteld, denk hierbij aan smartwatches, continue glucosemeters, mobiele echografie (POCUS), slimme pleisters en ook point of care testing. Vervolgens zijn al die voorbeelden van digitale zorg in achttien categorieën (velden genoemd) onderverdeeld, waarbij elk veld een combinatie van een type digitalisering en een zorgstap vormt (Figuur 1.1); point of care testing valt (net als het darmonderzoek met een camerapil) in het veld 'diagnose en digitale hulpmiddelen'.

Van deze achttien velden heeft het SiRM vervolgens op zes velden verder onderzoek gedaan, op basis van relevantie (voor opschaling en extrapolatie naar andere doelgroepen) en verwachte impact (SiRM, 2023). Dit zijn de groene velden in Figuur 1.1. Met name van kunstmatige intelligentie (artificial intelligence ofwel AI) verwacht het SiRM grote impact. Deze selectie van velden heeft geresulteerd in een lijstje met ongeveer dertig digitale zorgtoepassingen voor diagnosestelling (met software en digitale hulpmiddelen), behandeling (met software en sensoren) en verpleging (met digitale hulpmiddelen en sensoren) (Figuur 1.3).

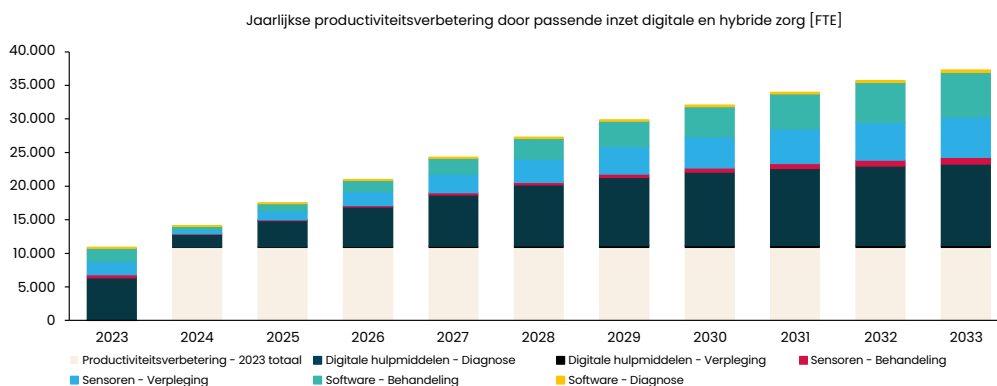
Type	Zorgstap					
	Preventie	Diagnose	Behandeling	Verpleging	Nazorg	Organisatie
Software	Preventie-apps	AI bij diagnosestelling	Begeleiding via app/online platform	Virtuele thuiszorg	Tele-revalidatie	Digitaal afspraken maken
Digitale hulpmiddelen	Smartwatch	Darm-onderzoek met camerapil	VR-bril	Slimme medicijn-dispenser	Ondersteunende bril revalidatie	Logistieke robot
Sensoren	Co2 Sensor roken	Metten slaappatronen saapapneu	Realtime monitoring	Leefstijl-monitoring	Sensoren voortgang revalidatie	Locatietags apparatuur

Veld geselecteerd voor onderzoek

Veld niet geselecteerd voor onderzoek

Figuur 1.1: De achttien velden van digitale zorg en de zes geselecteerde digitale zorgtoepassingen (groen) die zijn ingezet binnen de diagnosestelling, behandeling en verpleging uit het rapport *Geschat potentieel digitale zorg (SiRM, 2023)*. Elk veld vormt een combinatie van een type digitalisering en een zorgstap. Point of care testing valt (net als het darmonderzoek met camerapil) in het veld 'diagnose en digitale hulpmiddelen'. Bron figuur: SiRM (2023, p. 75).

Na verdere bestudering van de ongeveer dertig digitale zorgtoepassingen is het SiRM tot de conclusie gekomen dat i) passende inzet van digitale zorg bijdraagt aan de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van zorg en ii) passende inzet van digitale zorg, mits goed geïmplementeerd, de zorgervaring verbetert en patiënten meer regie geeft over hun gezondheid. Passende inzet van digitale zorg verbetert de toegankelijkheid van zorg, doordat zij zorgt voor een geschatte productiviteitsverbetering die gelijk staat aan het werk van ten minste 27.000 fte in 2028 (Figuur 1.2); dit is een kwart van het aantal fte dat de zorg tekortkomt in 2028. Deze productiviteitsverbetering treedt alleen op wanneer de bespaarde tijd van zorgverleners op een doelmatige manier wordt ingevuld.



Figuur 1.2: Geschatte productiviteitsverbetering (16.000 fte in 2028 boven op de al bestaande 11.000 fte in 2023) door passende inzet van digitale zorg in de zes onderzochte velden uit *Geschat potentieel digitale zorg (SiRM, 2023)*. Bron figuur: SiRM (2023, p. 21).

Ook draagt passende inzet van digitale zorg in de zes velden uit Figuur 1.1 bij aan de betaalbaarheid van zorg: de minimale bruto-opbrengsten worden geschat op 1,9 miljard euro (grotendeels gerealiseerd door productiviteitsverbetering) en de geschatte directe kosten op 0,6 miljard euro; dat betekent geschatte netto-opbrengsten van 1,3 miljard euro in 2028 (Tabel 1.1). Het aanpassen van bestaande zorgpaden en -processen is een randvoorwaarde om deze potentie te benutten.

Tabel 1.1: Financiële resultaten van de potentiële opbrengsten en kosten in 2028 van de zes onderzochte velden met digitale zorgtoepassingen ingezet binnen de diagnosestelling, behandeling en verpleging uit Geschat potentieel digitale zorg (SiRM, 2023). Bron tabel: Strategies in Regulated Markets. (2024, 19 januari). Tabblad A1 Algemene resultaten.

Resultaten in 2028 (in miljoen €) t.o.v. 2023	Productiviteitsverbetering	Overige besparingen	Totale besparingen	Kosten en investeringen	Netto opbrengsten
Digitale hulpmiddelen - Diagnose	€ 18	€ 20	€ 38	€ 7	€ 31
Software - Diagnose	€ 31	€ 2	€ 33	€ 28	€ 5
Sensoren - Behandeling	€ 48	€ 27	€ 74	€ 61	€ 13
Software - Behandeling	€ 261	€ 110	€ 371	€ 83	€ 289
Digitale hulpmiddelen - Verpleging	€ 748	€ 324	€ 1.073	€ 225	€ 847
Sensoren - Verpleging	€ 229	€ 78	€ 307	€ 185	€ 122
<b>Totaal</b>	<b>€ 1.335 #</b>	<b>€ 561</b>	<b>€ 1.896</b>	<b>€ 589</b>	<b>€ 1.307</b>

#: komt overeen met 27.291 fte

In de lijst van digitale hulpmiddelen bij de diagnosestelling zijn applicaties en programma's opgenomen, die het diagnosticeren door een zorgprofessional verbeteren, versnellen of vervangen. In deze lijst zijn de mobiele echo's (POCUS) en point of care testing (POCT) de twee belangrijkste digitale zorgtoepassingen; zij maken het mogelijk om in minder tijd een diagnose te stellen en vervolgzorg te voorkomen. De inzet van POCUS (het maken van echo's met een draagbaar echoapparaat dat te koppelen is aan een smartphone of tablet) vertegenwoordigt een mogelijke opbrengst van 15 miljoen euro in 2028. De inzet van point of care testing als testmethode voor huisartsen om snel acute ziektebeelden uit te kunnen sluiten (waardoor doorverwijzing voor laboratoriumonderzoek in die gevallen niet nodig is), vertegenwoordigt een mogelijke opbrengst van 30 miljoen euro in 2028 (Figuur 1.3).

Bovendien dragen deze toepassingen van digitale hulpmiddelen bij diagnosestelling (POCUS en POCT) bij aan de kwaliteit van zorg. Door het maken van een mobiele echo in plaats van een reguliere echo kunnen internisten en intensivisten beter en eerder bepalen welk vervolgonderzoek nodig is. Point of care testing draagt bovendien bij aan patiënttevredenheid, doordat de patiënt sneller onderzoeksresultaten krijgt en minder vaak op pad hoeft voor aanvullend onderzoek. Een belangrijke randvoorwaarde is wel

dat huisartsen point of care testing op de juiste manier (volgens richtlijnen) inzetten, zodat de kwaliteit van de zorg geborgd blijft.

Samenvattend illustreert het SIRM-rapport hoe de inzet van digitale hulpmiddelen en sensoren, waaronder POCUS en point of care technologie, (kunnen) bijdragen aan de zorgervaring van patiënten over de gehele breedte van het zorgproces, dat zich uitstrekt van preventie, diagnose en behandeling tot nazorg. Passende inzet van point of care technologie en digitale (zelf)zorg geeft patiënten meer regie over hun gezondheid en draagt, mits goed geïmplementeerd, bij aan de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van zorg.



Figuur 1.3: Geschatte opbrengsten in 2028 (door onder andere productiviteitsverbetering) van digitale zorgtoepassingen (in miljoen €). Bron figuur: SIRM (2023, p. 47).



## 1.5 Draagvlak bij professionals en patiënten voor point of care testing

Het aandeel van point of care testing binnen de diagnostiek neemt steeds verder toe, niet alleen in het medische domein maar ook daarbuiten in het publieke domein. Zelfmanagement, waarbij de patiënt zelf een labtest (uit een vingerprik) uitvoert en daarmee de medicijndosering voor de eigen aandoening bepaalt, valt inmiddels onder reguliere zorg. Ook het aanbieden van gepersonaliseerde precisiegeneeskunde (ook bekend als personalized medicine ofwel therapie op maat), waarbij de uitkomst van (point of care) diagnostiek bepaalt of iemand wel of niet op een (duur) medicijn zal reageren, is in de huidige medische behandelprotocollen opgenomen.

Point of care testing wordt steeds bekender, niet alleen bij zorgprofessionals, maar ook bij de patiënt. Onderzoek uitgevoerd aan het einde van de coronapandemie laat een toenemend draagvlak bij het publiek zien voor point of care en direct access testen (Lilly et al., 2022). Als positieve kenmerken worden genoemd het vertrouwen in een juist testresultaat, het gebruikersgemak, het snelle testresultaat en de eenvoudige (commerciële) verkrijgbaarheid. Als een punt van zorg komt het aspect van eigen kosten voor de patiënt naar voren, mede omdat zorgverzekeraars zelf uitgevoerde point of care testing in het algemeen niet vergoeden. In een multicenterstudie bij ruim zestig huisartspraktijken in Australië bleek dat door de inzet van point of care testing de patiënttevredenheid groter werd (Laurence et al., 2010). De tevredenheid betrof niet alleen het feit dat de vingerprik en de analyse op locatie direct uitgevoerd konden worden, maar ook de betrouwbaarheid van de uitslag, het gemak en de relatie met de behandelend arts.

Thuisdiagnostiek, het zelf thuis uitvoeren van point of care testing, al dan niet met behulp van gezondheidsgadgets, apps en wearables, breidt de mogelijkheden voor gezondheidsmonitoring uit. Thuisdiagnostiek biedt voordelen zoals tijdbesparing voor de patiënt en de behandelend arts, betere toegankelijkheid van specialistische zorg voor de patiënt, betere patiëntervaring, kostenbesparing, kennisopbouw bij zorgprofessionals en beter ziektemanagement. De risico's hebben betrekking op de kwaliteit van de meetapparatuur, de kwaliteit van de uitwisseling en opslag van gegevens, niet-tijdige signalering van afwijkende waarden en onvoldoende kwaliteitsborging. Daarnaast kan onnodig onrust ontstaan en daaruit voortkomend onnodige medische zorg, als gevolg van onjuiste metingen of verkeerd geïnterpreteerde uitslagen. Het is en blijft daarom belangrijk dat zorgprofessionals met een achtergrond in medisch laboratoriumonderzoek nauw betrokken zijn bij de thuisdiagnostiek, vanwege hun cruciale rol bij het valideren van methoden, het voorlichten van patiënten en het waarborgen van juist gebruik.

Door thuisdiagnostiek is de patiënt, door directe toegang tot het eigen diagnostiek- en behandelproces, de regisseur van zijn eigen gezondheid. Sinds de coronapandemie is iedereen bekend met wat thuistesten inhoudt. De vraag naar preventie van zorg, (thuis) diagnostiek en wearables om de eigen gezondheid te monitoren, neemt daardoor alleen maar verder toe bij het publiek. Deze thuisdiagnostiek bevordert niet alleen de betrokkenheid van patiënten, het verandert ook de rol van de zorgprofessional. De zorgprofessional kent een toenemende behoefte aan kennis, ondersteuning en samenwerking op het gebied van (thuis)diagnostiek, aangezien technologische ontwikkelingen en specifieke diagnostische toepassingen de zorg veranderen. Dit vereist blijvende expertise om onnodige zorg te voorkomen en passende zorg te kunnen bieden.





# Point of care technologie in de praktijk

In dit hoofdstuk wordt uitgebreid ingegaan op alle praktische toepassingen van point of care technologie, mede vanuit het perspectief van laboratoriumgeneeskunde. De aspecten zoals opgesomd in Tabel 0.1 worden hierin verder toegelicht. Een belangrijke reden om hier uitgebreider bij stil te staan is dat zorgprofessionals met elkaar moeten kunnen samenwerken, interdisciplinair ofwel interprofessioneel. En daarbij is het belangrijk dat ze elkaar begrijpen en dezelfde taal spreken en een Babylonische spraakverwarring, of zelfs niet thuis geven, voorkomen. En als het gaat om zorgprofessionals snel de juiste beslissing te laten nemen, beperkt point of care technologie zich niet alleen tot de draagbare (handheld) diagnostische apparatuur waarmee bloed en urine geanalyseerd kunnen worden; zij omvat ook de 'wearables' (die bij patiënten continu informatie verzamelen over [hart]activiteit en beweging), de gezondheidsapps (waarmee de eigen 'personalized health information' zichtbaar wordt gemaakt en met zorgprofessionals kan worden gecommuniceerd) en telemonitoring (waarmee de zorgprofessional op afstand de gezondheidstoestand van de patiënt bewaakt, tijdig kan ingrijpen en ziekenhuis(her)opnames kan voorkomen, en via teleconsultering ook in staat is om direct samen medisch af te stemmen).

## 2.1 Brede toepasbaarheid van point of care testing

In de introductie heb ik diverse aspecten genoemd, die spelen bij point of care testing (Tabel 0.1). Bij al deze aspecten bestaan zowel voordelen als nadelen, waar in de praktijk bij de toepassing van point of care testing maar ook van point of care technologie rekening moet worden gehouden, om deze als betrouwbare en zinvolle (zelf)zorg in te kunnen zetten. Een van de belangrijkste voordelen van point of care technologie, waar in de naamgeving ook naar wordt verwezen, is de brede toepasbaarheid van deze technologie, waarbij de meting in de nabijheid van de patiënt wordt uitgevoerd, de testuitslag vrijwel direct beschikbaar is en daarmee (indien de uitslag daar aanleiding toe geeft) ook direct naar gehandeld kan worden. Om dit betrouwbaar te kunnen realiseren in de praktijk, zijn ervaring en kennis en dus praktische training en theoretisch onderwijs op het gebied van point of care technologie nodig, zeker als het (toekomstige) zorgprofessionals betreft die zelf niet als medisch analist zijn opgeleid, of wanneer het wordt toegepast door consumenten of mantelzorgers in de thuissituatie.

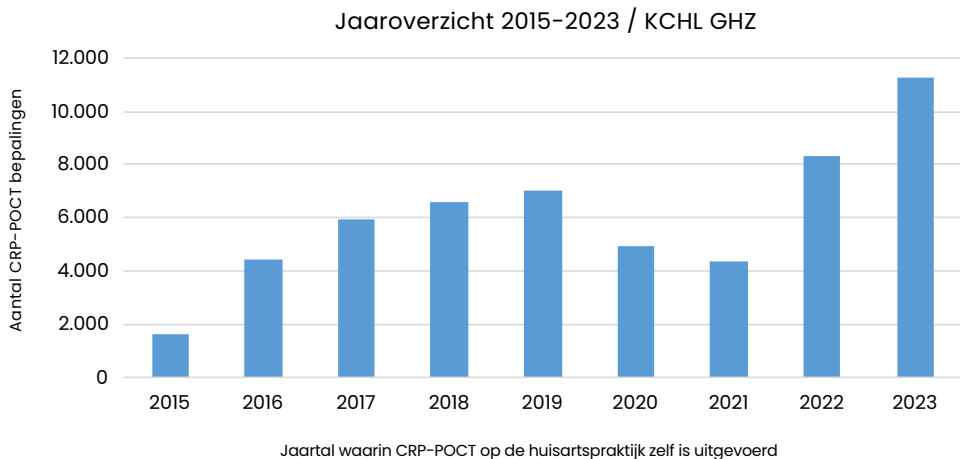
De locaties waar point of care testing in en rondom het ziekenhuis ingezet kan worden, zijn weergegeven in Figuur 2.1. Buiten het ziekenhuis kan dit bijvoorbeeld in de eerste lijn (bij huisartsen en verloskundigen), in de ambulance of traumahelikopter, in verpleeghuizen of ook bij mensen thuis of op het werk. In Figuur 2.1 is de actuele inrichting van het point of care netwerk voor diagnostiek in het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda weergegeven, zoals die begin 2024 door de POCT-analist van het klinisch chemisch en hematologisch laboratorium wordt verzorgd.



Figuur 2.1: Locaties met (mogelijke) toepassingen van POC-testing. Links: de huidige locaties en toepassingen van POC-testing bij zorgprofessionals in en rondom het Groene Hart Ziekenhuis Gouda, zoals deze vanuit het klinisch chemisch en hematologisch laboratorium wordt gefaciliteerd (met uitzondering van de ambulance). Rechts: locaties met mogelijke toepassing van POC-testing. Bron afbeelding: Hens, Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda, 2023.

Dat point of care testing in de praktijk ook zijn weg naar de zorgprofessionals heeft gevonden, blijkt onder andere uit het gebruik van de point of care CRP-test in de huisartspraktijken. Ter illustratie is in Figuur 2.2 de toename weergegeven van het aantal point of care CRP-bepalingen in de periode 2015 tot en met 2023, uitgevoerd door de huisartspraktijken in de regio Gouda. CRP is een infectie-marker die vooral bij (verdenking van) acuut hoesten of ontsteking van de dikke darm (diverticulitis) direct door de huisarts bij de patiënt kan worden gemeten. Wanneer de CRP-waarde verhoogd is, wijst dit op een ontsteking veroorzaakt door bacteriën en dan kan de huisarts direct antibiotica als medicatie voor de patiënt voorschrijven.

Dat de point of care CRP-test nu zo succesvol in huisartspraktijken zou worden toegepast, was vooraf geen vanzelfsprekendheid, hier is een traject van vallen en opstaan aan voorafgegaan. De volgende paragraaf illustreert hoe zelfs zo iets ‘eenvoudigs’ als het meten van de ademfrequentie dezelfde uitdagingen kent als de implementatie van point of care technologie.



*Figuur 2.2: Aantal point of care CRP-test bepalingen in huisartsenpraktijken die hun laboratoriumdiagnostiek door de medische laboratoria van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda (KCHL GHZ) laten verzorgen, in de periode 2015 tot en met 2023. De (tijdelijke) terugval van het jaarlijkse aantal in 2020 en 2021 valt samen met de aangepaste (verminderd fysiek toegankelijke) dienstverlening van huisartsen tijdens de coronapandemie. Bron: Vergeer & Hens, persoonlijke communicatie, 2024.*

## 2.2 Observaties bij de patiënt, is dit altijd point of care technologie?

Point of care technologie gaat over het betrouwbaar (zelf) metingen uitvoeren bij de patiënt. Deze paragraaf illustreert aan de hand van het meten van de ademfrequentie (wat toch een relatief eenvoudige observatie aan de patiënt behoort te zijn) enkele praktische uitdagingen die bij het doen van een betrouwbare observatie komen kijken. Een verhoogde ademfrequentie (> 22/min) kan een vroege aanwijzing zijn voor een levensbedreigende aandoening. Door de patiënt op bewakingsapparatuur aan te sluiten en op de monitor de ademfrequentie af te lezen, kan in de ambulance of in het ziekenhuis de ademfrequentie bij een spoedpatiënt eenvoudig worden vastgesteld. Maar de huisarts, die niet over deze technologie beschikt, moet nog gewoon ‘ouderwets’ tellen om een indruk te krijgen van hoe vaak de patiënt per minuut ademt. Bij het tellen van de ademhaling is het belangrijk dat de patiënt zich hier niet van bewust is. Bij een betrouwbare meting van de ademfrequentie, dus een ‘echte gouden standaard’ meting volgens het (leer)boekje, telt de arts gedurende zestig seconden (niet korter) de in- en uitadembewegingen van de borstkast zonder dat de patiënt daarbij spreekt,

hoest, beweegt of andere belemmerende factoren (denk aan kleding) ondervindt. Mijn retorische vraag hierbij is: is het op deze manier vaststellen van de ademfrequentie point of care testing? In dit kader is de studie van Loots et al. (2022) interessant. Ze vroegen aan Nederlandse huisartsen na een huisbezoek van een acuut zieke patiënt naar de ademfrequentie van deze patiënt. In slechts een kwart van de huisbezoeken bleek de huisarts de ademfrequentie daadwerkelijk te hebben gemeten. Opvallend was dat de ademfrequentie vastgesteld door de huisarts 0,27/min verschilde van de 'echte gouden standaard' meting. Deze studie illustreert goed twee uitdagingen waar ook point of care diagnostiek mee te maken heeft. Allereerst de betrouwbaarheid: wat is de juiste manier om een observatie/meting uit te voeren? En als de tweede uitdaging de implementatie: hoe is te realiseren dat de meting ook daadwerkelijk in de praktijk uitgevoerd kan worden? In de studie van Loots et al. (2022) was bij driekwart van de patiënten de ademfrequentie niet gemeten, ofschoon het huisartsprotocol dit wel voorschreef. Desgevraagd gaf de huisarts voor het niet-vaststellen van de ademfrequentie zowel medische als praktische redenen aan. Voor een dokter is het inderdaad soms moeilijk om een minuut 'niets te doen' bij een benauwde patiënt. Toen de huisarts vervolgens werd gevraagd de ademfrequentie bij de patiënt te schatten, werd deze ademfrequentie vaak onderschat.

Samenvattend illustreert deze studie mooi de belangrijkste uitdagingen die kleven aan de implementatie van point of care technologie bij zorgprofessionals, zelfs als het om 'zoiets eenvoudigs' gaat als het vaststellen van de ademfrequentie bij een patiënt. Namelijk hoe is in de praktijk te realiseren dat technologie binnen het medisch protocol daadwerkelijk en op de juiste manier wordt toegepast? Het alleen beschikbaar stellen van de technologie, in dit geval bijvoorbeeld een app op de smartphone (want ook die bestaan voor het vaststellen van de ademfrequentie), volstaat niet. Er is meer nodig, waarover later meer. Nu eerst even wat meer over wat wearables en smartphones op het gebied van point of care te bieden hebben.

### **2.3 Wearables en smartphones: mogelijkheden voor point of care technologie**

Wearables zijn kleine draagbare apparaatjes die op de kleding, arm of ergens anders worden gedragen. Vaak gaat het om een apparaat dat in verbinding staat met een smartphone of smartwatch, waarop de informatie vanuit de 'wearable' is te zien. De mogelijkheden van smartphones beperken zich niet alleen tot apps, software, onderlinge communicatie en toegang tot internet en sociale media. Ook de camera en sensoren in de smartphone bieden namelijk allerlei mogelijkheden op het gebied van gezondheid en fitness, zoals stappen tellen, hartslag meten en slaap monitoren. Leveranciers claimen dat het met sommige smartphones ook mogelijk is om elektrocardiogram-metingen (ECG-metingen) te verrichten en zo hartritmestoornissen op te sporen, en om de ademhalingsfrequentie en huidtemperatuur te meten en



bloeddrukmetingen uit te voeren (Rensink, 2022). Zelfs het transcutaan (door de huid heen) meten van het glucosegehalte door wearables is in ontwikkeling.

Aan de smartwatch worden steeds meer functionaliteiten toegevoegd, zoals sensoren voor activiteit, gps-locatie en temperatuur. Door de smartwatch te koppelen aan de smartphone, ontstaan talloze toepassingen voor de smartphone als medische point of care technologie. Een origineel voorbeeld was dat het op basis van de met de smartwatch gemeten 'gemiddelde rusthartslag' mogelijk was om de medicatie voor de schildklierfunctie aan te passen bij een patiënt met de ziekte van Graves, waardoor kon worden afgezien van het meten van het vrij T4-schildklierhormoon in het centrale laboratorium (De Vooght tijdens het NVKC-congres op 13 december 2023). Ook veterinair is deze sensortechnologie bruikbaar, om bijvoorbeeld bij koeien met een sensor in het oor de vruchtbaarheidscyclus en gezondheidsstatus vast te stellen (Van der Tol, 2023). Om met een smartphone betrouwbaar de hartslag te kunnen meten, is een photoplethysogram-sensor (PPG-sensor), een soort pulsoximeter, nodig. PPG-sensoren meten veranderingen in de lichtabsorptie: bloeddrukveranderingen worden gedetecteerd door de huid te verlichten met het licht van een lichtgevende diode (LED) en vervolgens de hoeveelheid licht te meten die wordt doorgegeven of gereflecteerd naar een fotodiode (Figuur 2.3). Ook pulsoximeters maken van dit meetprincipe gebruik, maar tonen doorgaans alleen de bloedoxygenatie (hoeveelheid zuurstof in het bloed) en hartslag. Een PPG-meting kan zowel door absorptie als door reflectie worden verkregen (Kyriacou & Allen, 2022). Het is bekend dat bewegingen een nauwkeurige PPG-meting kunnen verstoren of zelfs verhinderen. Smartphones beschikken tegenwoordig vaak over meerdere sensoren en camera's. Om met een smartphone een PPG-meting te kunnen verkrijgen, is een app nodig die dit ondersteunt. Door de vinger op de achterste camera-lens te leggen, meet de smartphone de minimale kleurveranderingen. Er zijn ook apps die met een mobiele sensor werken. In diverse studies is inmiddels aangetoond dat het mogelijk is om met een met de smartphone verkregen PPG (na statistische analyse) onregelmatigheden in de hartslag aan te tonen en zo een normaal PPG-patroon van een afwijkend PPG-patroon met atriumfibrilleren te onderscheiden, en dit aan de smartwatch-drager te melden (Perez et al., 2019; Lubitz et al., 2022; Tabei et al., 2022). Atriumfibrilleren is de meest voorkomende, vastgestelde hartritme stoornis; in Nederland lijden hier ongeveer 360.000 patiënten aan (Hartstichting, 2023). Bij atriumfibrilleren is het risico op een beroerte vergroot. Maar wanneer op tijd ontdekt en levenslang met antistollingsmedicatie behandeld, kan deze beroerte worden voorkomen. Grote gezondheidswinst dus. Sommige smartwatches bieden zelfs de mogelijkheid om een eenvoudige ECG-registratie op te nemen, waarmee in tegenstelling tot het PPG-meting de diagnose 'atriumfibrilleren' definitief gesteld kan worden. Met deze ECG-registratie biedt de smartwatch een waardevolle diagnostische aanvulling. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat wijdverspreid gebruik van deze PPG-analyse van de hartslag door (jonge) smartwatchdragers met een laag risico op atriumfibrilleren ook zal resulteren in een

toename van fout-positieve PPG-waarschuwingsmeldingen, waarbij dan (onnodig) aanvullende diagnostiek uitgevoerd wordt met de daarmee samengaannde (ook onnodige) toename van gezondheidskosten.

Een andere toepassing van de camerafunctie van de smartphone in point of care technologie wordt mooi geïllustreerd in studies van zowel Haisma et al. (2019) als Bronkhorst-van der Helm et al. (2023). Zij voerden verificatiestudies uit naar de betrouwbaarheid van verschillende calprotectine-thuistesten. Calprotectine in ontlasting (feces) is een belangrijke biomarker in de zorg voor patiënten met ontstekingsziekten aan dikke en dunne darm (inflammatoire darmaandoeningen, in het Engels inflammatory bowel disease ofwel IBD), zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Doorgaans wordt het calprotectine in het centrale laboratorium gemeten maar er is ook een point of care labtest beschikbaar. Bij deze immuno-chromatografische thuistest wordt het testresultaat kwantitatief (dus getalsmatig) afgelezen met een smartphone-app. De test start met het nemen van een fecesmonster door het samplestokje met groeven op verschillende plekken in de feces te steken. Het samplestokje wordt vervolgens in de buis met reagens (chemische vloeistof) geplaatst, waarbij overtollig feces achterblijft in de dop. Na goed schudden worden enkele druppels reagens aangebracht op de testcassette. Het calprotectine kan nu met de goud-geconjugeerde anti-calprotectine-antilichamen een complex vormen. De calprotectine-antilichaamcomplexen verplaatsen zich met de vloeistofstroom door het dragermateriaal, en kleuren de testlijn rood. De rode testlijn wordt kwantitatief afgelezen met behulp van de bijbehorende smartphone-app en -camera. Het is belangrijk dat de app eerst gekalibreerd (geijkt) wordt door een foto te maken van een cameratestkaart waarop bekende uitslagen geprint zijn. De intensiteit van de testlijn(en) wordt zo vertaald naar een kwantitatieve uitslag (getal), die in de app met een uitleg erbij voor de gebruiker te zien is.

Ongetwijfeld zal de komende jaren ook het aantal medisch-diagnostische mogelijkheden van wearables en smartphones verder uitbreiden. Omdat deze apparaten voor een breed publiek beschikbaar zijn en dagelijks worden gebruikt, is het belangrijk om over de betrouwbaarheid van deze point of care technologie breed te communiceren.



Figuur 2.3: Voorbeeld van een PPG-meting verkregen met de 'Thuismeten'-app van Luscii; (linksboven) display die tijdens de meting wordt getoond door de wijsvinger gedurende honderd seconden op de camera te houden; (rechtsboven) display van de app aan het einde van de meting met het eindresultaat, dat naar de zorgverlener doorgestuurd kan worden; (onder) grafische weergave van de ruwe data van de hele PPG-meting. Bron: Hens, persoonlijke communicatie, 2023.

## 2.4 Diverse betrouwbaar in de praktijk toepasbare doe-het-zelf POC-apparaten

Naast de wearables en smartphones is een diversiteit aan doe-het-zelf point of care apparaten voor een breed publiek beschikbaar, waarvoor geldt dat het belangrijk is de betrouwbaarheid van deze point of care technologie te kennen. Deze paragraaf illustreert aan de hand van enkele voorbeelden hoe point of care technologie betrouwbaar in de praktijk is toe te passen.

### 2.4.1 Bloeddruk- en handkrachtmeters

Het eerste voorbeeld betreft: hoe is met een (digitale) point of care bloeddrukmeter een correcte meting uit te voeren? In 2021 heeft de European Society of Hypertension daartoe een richtlijn ontwikkeld, die in het Nederlands is vertaald: *Praktische richtlijn van de European Society of Hypertension 2021 voor spreekkamer- en ambulante bloeddrukmetingen* (Stergiou et al., 2021). In de richtlijn worden de diverse voorwaarden opgenoemd waaraan de meetprocedure voor een correcte bloeddrukmeting in de spreekkamer zou moeten voldoen. Denk hierbij onder andere aan zitten in een rustige kamer met een comfortabele temperatuur; niet roken, nuttigen van cafeïne, eten of sporten gedurende dertig minuten voor de meting; gedurende drie tot vijf minuten blijven zitten en ontspannen; niet praten door patiënt of personeel tijdens of tussen de metingen; zitten met de rug ondersteund door een stoel, benen niet gekruist, voeten plat op de grond; positioneren van de ontblote arm, rustend op de tafel; aanbrengen van de meetmanchet in het midden van de bovenarm ter hoogte van het hart; doen van drie metingen (of twee als ze normaal zijn) met een interval van één minuut tussen de metingen; en gebruiken van het gemiddelde van de laatste twee metingen. Daarnaast ook het advies om bloeddrukmetingen regelmatig uit te voeren, vooral als risicofactoren voor hypertensie (hoge bloeddruk) aanwezig zijn. Al deze voorwaarden ten spijt, zo laat een recente studie zien (Ishigami et al., 2023), kan ook het gebruik van de verkeerde manchetmaat in onbetrouwbare bloeddrukmetingen resulteren.

Inmiddels is STRIDE BP opgericht, een internationale wetenschappelijke non-profit-organisatie van hypertensie-experts, met als missie het verbeteren van de nauwkeurigheid van de bloeddrukmeting en de diagnose en de behandeling van hypertensie. STRIDE BP biedt internationale richtlijnen en oefenhulpmiddelen voor de methodologie en technologie voor nauwkeurige bloeddrukevaluatie volgens de nieuwste wetenschappelijke gegevens. In 2019 heeft STRIDE BP een systematische review gepubliceerd met validatiestudies van betrouwbare bloeddrukmeters (Stergiou et al., 2019). Een lijst met betrouwbare bloeddrukmeters is ook op hun website terug te vinden en vermeldt dat van de meer dan 4000 commercieel beschikbare, elektronische bloeddrukmeters slechts 390 door de STRIDE BP zijn gekeurd, waarvan 189 (circa 5 procent) als preferent (STRIDE BP, 2023).

Voor een ander soort drukmeter, de handknijpkrachtmeter, vooral bekend en in gebruik in de sportwereld, zijn de ontwikkelingen nog niet zo ver als bij de bloeddrukmeters. Uit onderzoek onder zestigplussers blijkt dat er een positief verband bestaat tussen knijpkracht enerzijds en cognitie en mobiliteit anderzijds. Ook bestaat er een negatief verband tussen knijpkracht en overlijden (Rijk et al., 2016). Vandaar dat de uitkomsten van een handknijpkrachtmeting als indicator voor de motorische fitheid ook een waardevol onderdeel kunnen zijn van zowel preventieve, publieke gezondheids- en vitaliteitsprogramma's voor ouderen als van programma's in verzorgingshuizen (Galhardas et al., 2022). Een belangrijke motivatie dus om voor deze point of care handknijpkrachtmeter en -sensoren ook aanbevelingen voor betrouwbare toepassing in de praktijk te formuleren (Cronin et al., 2017).

#### **2.4.2 Thermometers en weegschalen**

De betrouwbaarheid van lichaamstemperatuurmeters en digitale weegschalen hangt van verschillende factoren af, waaronder de juistheid van de kalibratie, de gebruikte meettechniek, de consistentie in het gebruik volgens de instructies van de fabrikant en de omgevingsomstandigheden. Zo kan de nauwkeurigheid van de meting van de lichaamstemperatuur worden beïnvloed door het drinken van warme of koude vloeistoffen kort voor de meting. De in het ziekenhuis veel gebruikte oorthermometer komt in studies als betrouwbaar naar voren (Mah et al., 2021). Binnen de ziekenhuizen worden interne en externe kwaliteitsprogramma's en ook scholing met praktische en theoretische toetsing voor laboratorium point of care technologie verzorgd, om de kwaliteit en betrouwbaarheid van de metingen te kunnen (blijven) borgen. In hoeverre gebeurt dit ook structureel voor thermometers en digitale weegschalen in de professionele setting? Wanneer is een professionele thermometer niet meer betrouwbaar, en door wie en hoe wordt dat opgemerkt? Er is geen antwoord op deze vragen en daarom is het van belang dat bij de implementatie van deze point of care technologie er ook voor te zorgen dat deze aspecten worden geborgd.

#### **2.4.3 Glucose (bloedsuiker) en point of care technologie: transitie naar de glucosesensor**

Het allerbekendste voorbeeld van een point of care testing is zonder twijfel de glucosemeter, zoals die door talloze patiënten met suikerziekte in de thuishouding wordt gebruikt. Suikerziekte (diabetes mellitus, letterlijk 'zoete urine') is een veel voorkomende, chronische aandoening. Naast enkele zeldzamere vormen van suikerziekte, zoals het erfelijke MODY, zijn de bekendste vormen: diabetes mellitus type 1, waarbij door een auto-immuun-aandoening de insulineproducerende cellen in de alvleesklier zijn verdwenen, en diabetes mellitus type 2 (de 'ouderdomssuikerziekte'), waarbij de gevoeligheid voor insuline is afgenomen waardoor glucose (het bloedsuiker) minder makkelijk in de lichaamscellen opgenomen kan worden. Wanneer diabetes voor het eerst bij iemand wordt vastgesteld, spreken we van diabetes mellitus 'de novo'. Het

glucosegehalte in het bloed is dan zo (sterk) verhoogd, dat de nieren niet alle glucose meer kunnen vasthouden. Een deel van de glucose komt in de urine terecht, waar het (osmotisch) nog meer vocht meetrekt en deze 'de novo'-diabetespatiënt veel moet plassen. De glucose in het bloed is eenvoudig point of care te meten in een capillaire afname (druppel bloed) uit de vingertop. In principe eenvoudig, mits juist uitgevoerd. Want wat zal de glucose-uitslag zijn na het eten van een kiwi, de zogenaamde kiwiproef? Als de handen niet eerst goed gewassen worden, kunnen de suikers van het eten (in dit geval de kiwi) of drinken dat nog op de vingers zit, het meetresultaat beïnvloeden, waardoor de glucose-waarde dus foutief verhoogd kan zijn. Ditzelfde geldt voor de glucose-teststrip, ook deze mag niet met 'glucosevingers' in de meter worden gedaan als het verkrijgen van een betrouwbaar testresultaat belangrijk is. Uit onderzoek is gebleken dat wanneer de handen gewassen zijn en schoon blijven, dat dan de eerste druppel bloed de beste is voor de glucosetest. Wanneer het niet mogelijk is om de handen te wassen, dan is het verstandig dat de patiënt de eerste druppel wegveegt en de test doet met de tweede druppel bloed.

De afgelopen jaren hebben op het gebied van glucose point of care testmetingen een aantal zaken gespeeld. Allereerst de kwaliteit van de glucosemeters. Hierbij wordt onderscheidt gemaakt tussen glucosemeters voor de consument en glucosemeters voor de zorgprofessional. Een consument gebruikt de meter alleen voor zichzelf, terwijl de zorgprofessional de glucosemeter bij meerdere patiënten gebruikt. Daarom worden aan de professionele glucose point of care testmeters strakkere betrouwbaarheidseisen gesteld. Naar aanleiding van enkele ernstige incidenten met glucosemeters in het ziekenhuis (Nienhuis et al., 2006; Lindemans et al., 2008) heeft de toenmalige Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ, nu Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd) in 2008 een circulaire uitgebracht met aanbevelingen en aandachtspunten voor het decentraal gebruik van point of care glucosemeters in ziekenhuizen (IGZ, 2008). Sinds het verschijnen van de RIVM-publicatie *Point of care testen in de Nederlandse ziekenhuizen: Borging van kwaliteit en veiligheid* (Roszek et al., 2013) wordt voor point of care glucosemeters een foutmarge van maximaal 10 procent gehanteerd, bij de consumenten-glucosemeters mag deze foutmarge 15 procent zijn. In de huisartsenzorg was dit aanleiding voor het opstellen van een richtlijn voor point of care testing (Hopstaken et al., 2015).

Een ander thema dat in ziekenhuizen speelde, was de interferentie (storing) van maltose uit dialysevloeistoffen tijdens de glucosemetingen. Maltose (moutsuiker) is een disacharide en bestaat uit twee glucosemoleculen. De teststrip waarmee het glucose wordt gemeten, maakt gebruik van een enzymatische omzetting. Een veel gebruikt enzym hiervoor is glucosedehydrogenase, dat glucose uit het bloedmonster omzet in gluconolacton. Tijdens deze omzetting wordt een ongevaarlijke elektrische stroom geproduceerd, die door de meter wordt geregistreerd en omgezet in een bloedglucosetestresultaat. Omdat maltose chemisch zo sterk op glucose lijkt, kan het

onbedoeld de glucosewaarde foutief verhogen. Inmiddels zijn de glucoseteststrippen voor professioneel gebruik door de leveranciers technisch aangepast, waardoor interferentie van maltose niet meer optreedt. In de bijsluiters bij de teststrip is doorgaans een lijst opgenomen met de chemische stoffen die bij een glucosemeting storen, vaak ook met een indruk van de mate van storing. Daarmee is en blijft het dus belangrijk dat de zorgverlener zich ten alle tijden bewust is van de mogelijkheid van interferentie bij point of care testtoepassingen!

In de verloskunde wordt de point of care glucosemeting gebruikt om bij pasgeborene baby's na te gaan of er extra suiker gegeven moet worden of dat de pasgeborene zelf al in staat is om de glucosehuishouding te regelen. Voordeel van de point of care glucosemeting bij baby's is dat een druppel bloed volstaat en er niet een heel buisje bloed afgenomen hoeft te worden. Uitdaging hierbij is dat bij pasgeborenen het hematocriet verhoogd kan zijn. Het hematocriet geeft aan hoeveel rode bloedcellen er in het bloed zitten. Een hoog hematocriet betekent veel rode bloedcellen en daardoor relatief minder plasma(water). En het is juist het plasma waarin het glucose zit dat moet worden gemeten. In het centrale laboratorium wordt glucose daarom in principe altijd in (veneus) plasma gemeten, en als dat niet gebeurt en er capillair gemeten wordt, worden de uitslagen omgerekend naar de glucosewaarde zoals deze in plasma zou zijn. Deze omrekening, de hematocrietcorrectie, wordt in de point of care glucosemeters softwarematig uitgevoerd, zodat de meter dus de glucose-uitslag in plasma (en dus niet de capillaire uitslag) rapporteert. Het betrouwbaar uitvoeren van deze hematocrietcorrectie, zeker in het gebied met een lage glucoseconcentratie, is bij de pasgeborene niet met alle point of care glucosemeters mogelijk.

In 2010 is in Nederland de glucosesensor geïntroduceerd als alternatief voor de point of care glucosemeting uit de vingerprik. Sinds de introductie van de glucosesensor is de manier waarop diabetespatiënten in Nederland het zelfmanagement van hun glucose controleren, aan het veranderen. In 2022 telde Nederland ruim 300.000 patiënten die zelf hun bloedsuikerwaarden controleren. En binnen die patiëntengroep is in dat jaar voor het eerst een afname te zien van patiënten die de standaard-glucosevingerprik gebruiken (kosten 59 miljoen euro in 2022), ten opzichte van een toename in de groep patiënten met diabetes type 1, die de glucosesensor gebruiken (kosten 171 miljoen euro in 2022) (Zorginstituut Nederland, 2024) (Figuur 2.4).

Onderzoek bij patiënten met diabetes type 1 laat zien dat de HbA1c-waarden (de maat voor het gemiddelde glucosegehalte over langere tijd in het lichaam) significant beter en effectiever zijn bij gebruik van continue glucosemeting met glucosesensoren dan bij zelfmonitoring met behulp van bloedglucosemeters met vingerprik. Belangrijke opmerking daarbij is dat er geen verschil is in het aantal ernstige incidenten (ketoacidose en hypoglykemie) tussen de nieuwe sensormethode en standaard-vingerprikmethode (Slee et al., 2023).

Momenteel zijn er twee typen glucosesensoren beschikbaar: de sensor voor continue glucosemonitoring (CGM) en de sensor voor de zogenaamde flash glucosemonitoring (FGM). Beide typen glucosesensoren meten de glucoseconcentratie in het subcutane interstitiële weefselvocht via een sensor aan een naaldje vlak onder de huid. De glucosewaarden in het interstitiële weefselvocht zijn een afspiegeling van de waarden in het bloedplasma, maar lopen iets achter bij de glucosewaarden in het capillaire bloed. Deze vertraging varieert afhankelijk van de persoon en het apparaat, en bedraagt over het algemeen vijf tot vijftien minuten.

Er bestaan relevante verschillen tussen de twee systemen voor glucosesensormonitoring CGM en FGM. De FGM is al gekalibreerd, is goedkoper in gebruik, moet om de circa veertien dagen vervangen worden en moet handmatig via de scanner of app uitgelezen worden en heeft dus geen zender. De CGM moet soms nog gekalibreerd worden (met vingerprik), is duurder in gebruik, wordt wel automatisch uitgelezen en heeft een vervangingsfrequentie van 7 tot 180 dagen (Slee & Baalbergen, 2023).

De technologie achter de glucosesensoren ontwikkelt zich steeds verder. Inmiddels is de derde generatie glucosesensoren al beschikbaar, die minder last heeft van stoorfactoren en waarbij de afhankelijkheid van zuurstof is opgelost. Het meetprincipe van de glucosesensoren bestaat uit amperometrie. Op de sensoren is het enzym glucose-oxidase of glucose-dehydrogenase onlosmaakbaar aangebracht op de elektrode. Het enzym zorgt in aanwezigheid van glucose elektrochemisch voor elektronen (elektrochemie). Voor dit elektronentransport heeft het enzym 'externe' hulp nodig, bijvoorbeeld van zuurstof of cofactor FAD. Door gebruik te maken van specifiek FAD-afhankelijk glucose-dehydrogenase dat in staat is zelf voor de elektronenoverdracht te zorgen, is deze 'externe' hulp niet meer nodig. Het FAD-afhankelijk glucose-dehydrogenase-enzymcomplex beschikt namelijk naast een katalytische eenheid, ook over een elektronentransport-eenheid die voor de intramoleculaire elektronenoverdracht zorgt van de elektronen die bij oxidatie van glucose vrijkomen. Ten slotte dragen, eenvoudig gezegd, het nog aanbrengen van een ion-selectieve membraan en het gebruik van een zo laag mogelijke elektrodepotentiaal verder bij aan de optimalisatie van de glucosesensor en het tegengaan van stoorfactoren (Lee et al., 2019).

Deze fascinerende sensorentechnologie zal de komende jaren ongetwijfeld nog een verdere vlucht nemen en ook zeker, door toepassing van andere enzymen, bij nog meer te analyseren stoffen dan alleen glucose worden toegepast, bij mens en dier. In februari 2023 deed Apple de melding over een prototype zo groot als een iPhone te beschikken, waarmee door toepassing van 'optische absorptiespectroscopie' de bloedglucosewaarde kan worden gemeten (Van Ekeren, 2023). Deze technologische

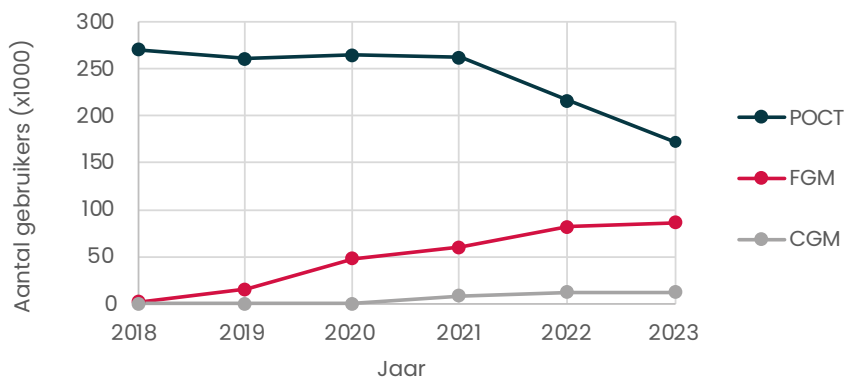


toepassing moet nog wel verkleind worden om in een Apple Watch te passen. Bij optische absorptiespectroscopie schijnen lasers licht met bepaalde golflengtes op een gebied onder de huid. Dat licht wordt teruggekaatst naar een sensor die de glucoseconcentratie aangeeft. Een algoritme bepaalt daarna de bloedglucosewaarde. Zoals gezegd, fascinerende technologische ontwikkelingen, waarvan de doorontwikkeling, toepasbaarheid en meerwaarde in de praktijk nog veel onderzoek, ontwikkelwerk en implementatie met zich mee zullen brengen.

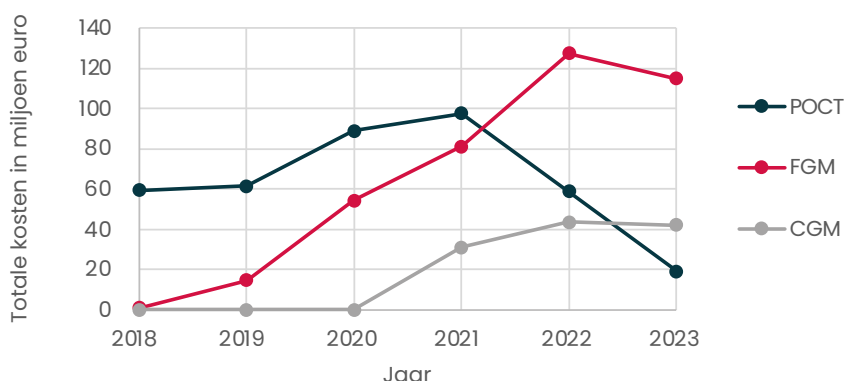
Naast de ontwikkeling in de sensortechnologie, bestaat er een toenemende behoefte om binnen het brede van het ziektebeeld diabetes type 2 een verdere onderverdeling aan te brengen in subgroepen van diabetespatiënten met overeenkomstige ziektekenmerken, waarmee het mogelijk wordt een betere en meer op de individuele patiënt gerichte behandeling van de aandoening te bieden (Huizing & Wolffenbuttel, 2023). Ook binnen deze ziekteaanpak met op de persoon gerichte 'personalized medicine' ligt een belangrijke rol voor point of care technologie.

Ten slotte illustreren de ontwikkelingen op het gebied van diabeteszelfmanagement ook goed hoe technologie de rol van de patiënt heeft veranderd (Bolt & Van Dijk, 2023). De patiënt heeft door point of care technologie zelf de regie over zijn ziekte c.q. gezondheid gekregen. Zelfregulatie geeft de diabetespatiënt meer vrijheid, maar tegelijk blijft de patiënt gebonden aan de uitslagen van de frequenter dan voorheen uitgevoerde point of care-bloedglucosetestmetingen. Het feit dat de diabetespatiënt minder afhankelijk is van de behandelaar betekent daarnaast ook dat de patiënt de professionele vaardigheden en verantwoordelijkheden van de arts moet overnemen. De point of care glucosetest-gebruikende diabetespatiënt moet daardoor als 'professional' functioneren om aan zelfregulatie te kunnen doen. Met digitale (zelf) zorgtechnologie zijn het vastleggen van data-intensieve medische gegevens (in het elektrisch patiëntendossier, EPD), de diagnosestelling en het overleg (met telemedicine), maar ook de behandeling (met doe-het-zelf-POCT-apparatuur) veranderd, en daarmee heeft deze technologie niet alleen de relatie tussen en rol van patiënt en zorgverlener veranderd en maar ook de ziektebeleving zelf (Rampton et al., 2021). Ditzelfde geldt voor een andere grote patiëntengroep, namelijk de patiënten die trombose hebben en gebruik maken van de trombosediensten. Ook deze patiënten kunnen, als ze dat willen, door het zelf uitvoeren van point of care metingen en zelfmanagement zelf de regie over hun ziekte c.q. gezondheid voeren. Hierover meer in de volgende paragraaf.

## A. Ontwikkeling zelfmanagement in aantal



## B. Ontwikkeling zelfmanagement in kosten



Figuur 2.4: Ontwikkeling van het zelfmanagement bij diabetespatiënten in Nederland in de periode 2018 tot 2023. Het aantal gebruikers (A) en de totale kosten (in miljoen euro) (B) onder de ruim 16 miljoen Nederlandse verzekerden, voor de point of care-glucosetestmeting met de 'normale' point of care-glucosetestmeter uit de vingerprik (POCT), met de sensor voor flash glucosemonitoring (FGM) en met de sensor voor continue glucosemonitoring (CGM). Bron figuur: Zorginstituut Nederland (2024).

### 2.4.4 Bloedstolling en point of care technologie: belang van kalibratie

Een andere grote groep van patiënten voor wie zelfmanagement met behulp van point of care technologie het testen van de bloedstolling mogelijk is, betreft de patiënten die onder behandeling zijn bij de trombosediensten. Maar voordat ik daar verder op inga, geef ik eerst een korte toelichting op wat bloedstolling is. Bloedstolling (hemostase) is het biochemische proces waarbij bloedplaatjes (trombocyten) en diverse eiwitten, de stollingsfactoren, samen bloedverlies voorkomen bij beschadiging van de vaatwand. Zorgprofessionals vinden de cascade aan biochemische reacties die tot een fibrinestolsel leiden, vaak ingewikkeld. Inmiddels is er een vereenvoudigd

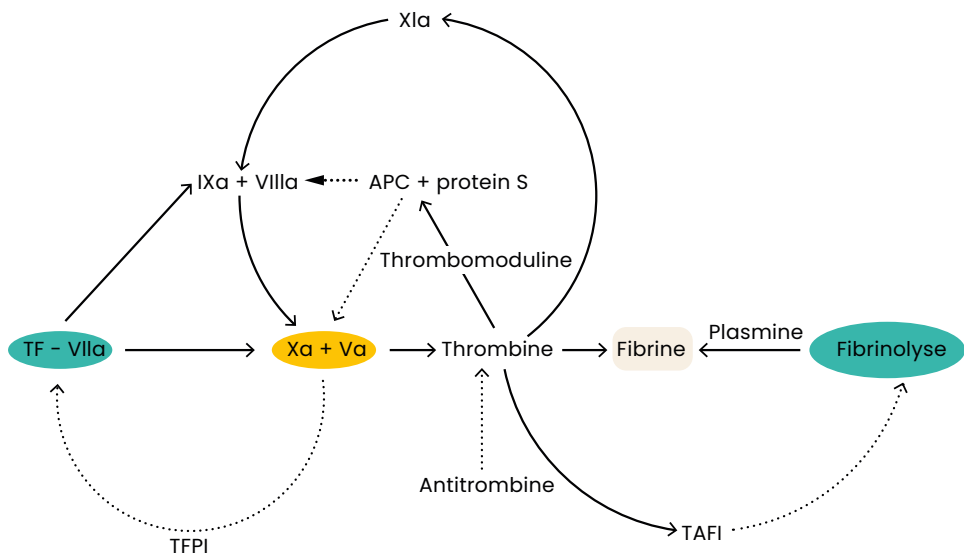
stollingsmodel beschikbaar, dat de 'moeilijkere' modellen met de intrinsieke stollingsroute (gemeten met de geactiveerde partiële tromboplastinetijd- of APTT-test na contact-activatie) en extrinsieke stollingsroute (gemeten met de prothrombinetijd- of PT-test na weefselbeschadiging) vervangt (zie Figuur 2.5). In essentie moet bij bloedstolling een actief prothrombinasecomplex gevormd worden dat protrombine (stollingsfactor II) omzet in actief trombine (stollingsfactor IIa), dat vervolgens de fibrinedraden van het bloedstolsel kan vormen uit het fibrinogeen-eiwit, dat ook in het bloed aanwezig is. Het prothrombinasecomplex bestaat, zoals elk stollingscomplex, uit een enzym (factor Xa), een co-enzymfactor (factor Va), calcium(activator) en fosfolipid(membraan). Om in het laboratorium een indruk van bloedstolling te krijgen, worden doorgaans het aantal bloedplaatjes en de PT- of APTT-stollingstest uitgevoerd. Pas als de testresultaten afwijken van de referentiewaarden wordt gericht vervolgonderzoek uitgevoerd. Om goede afwegingen betreffende dit vervolgonderzoek te maken, is het belangrijk de bloedingsproblematiek bij de patiënt in kwestie te kennen (en hierover met de behandelend arts in overleg te gaan), omdat niet alle afwijkende uitslagen van stollingstesten klinisch relevant zijn en met een goede afwegingen dus onnodig en kostbaar vervolgonderzoek voorkomen kan worden (Ramakers et al., 2012; Erdem-Eraslan et al., 2017).

Trombosedienstpatiënten kunnen diverse aandoeningen hebben (zoals atriumfibrileren), waarbij het belangrijk is om de bloedstolling minder sterk in het bloed aanwezig te hebben, om zo te voorkomen dat bloedproppen te eenvoudig en onbedoeld bloedvaten afsluiten. In Nederland verzorgen de trombosediensten de orale antistollingsbehandeling bij patiënten, die coumarinepillen slikken om de bloedstolling in het lichaam af te remmen. 'Coumarines' is de verzamelnaam voor een groep medicijnen, die in de lever als vitamine K-antagonisten werken. In aanwezigheid van vitamine K-antagonisten is de lever niet (of minder goed) in staat om de werkzame stollingsfactoren II, VII, IX en X te maken en in het bloed af te geven. Hierdoor kunnen moeilijker bloedstolsel worden gevormd en duurt het langer voordat dat gebeurt. De mate waarin er nog stollingsactiviteit aanwezig is bij gebruik van coumarines, wordt vastgesteld door het meten met de PT-INR-test; dit is een stollingstest die gebruik maakt van een internationaal genormaliseerde ratio ofwel INR (waarmee de testen onderling vergelijkbaar zijn), gebaseerd op de PT-stollingstest. In 2001 werd de point of care stollingsmeter geïntroduceerd in Nederland, waarmee de PT-INR-test ook door trombosedienstpatiënten zelf thuis gemeten kon worden. Hiermee werd het voor de trombosedienstpatiënten mogelijk om hun doseerschema met coumarinepillen zelf te berekenen en vast te stellen (Brons et al., 2004). Zelfmanagement kwam hiermee voor trombosedienstpatiënten beschikbaar, gestimuleerd door patiëntenvereniging Stizan (Stichting zelfmanagement orale antistollingspatiënten Nederland). In 2022 werden iets meer dan 200.000 patiënten door de Nederlandse trombosediensten behandeld, van wie er bijna 50.000 als zelfmanagementpatiënt de test met zelfmeetapparatuur uitvoerden (Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2024). Inmiddels is de inzet

van point of care technologie zo succesvol dat de aanvankelijk in het centrale laboratorium gebruikte en goedkopere PT-INR-test in het veneuze bloed plaats heeft moeten maken voor de PT-INR-test met de point of care apparatuur waarbij de uitslagen via een app direct naar de trombosedienst worden doorgestuurd. Een verschuiving van diagnostiek uit het centrale laboratorium naar de patiënt thuis!

Om te zorgen dat laboratoriumtesten de juiste uitslagen geven, worden de reagentia van deze testen gekalibreerd. De kalibrator (ijkvloeistof) die hiervoor wordt gebruikt, is te herleiden naar een 'hogere' internationale standaard, waarvan vastgesteld en afgesproken is wat de exacte waarde is. Dit concept heet 'metrologische herleidbaarheid van de kalibratie van apparatuur' en is een van de vereisten waaraan ISO-geaccrediteerde medische laboratoria moeten voldoen. Documentatie van de herleidbaarheid van kalibratie naar een referentiemateriaal of referentieprocedure van een hogere orde, kan vaak door de leverancier van de reagentia- en analyseapparatuur worden aangeleverd. In 2018 speelde in dit kader voor de point of care PT-INR-test een 'wereldschokkende' gebeurtenis. Omdat internationale standaarden ook niet het eeuwige leven (en stabiliteit) hebben en door gebruik gewoon opraken, moeten ze worden vernieuwd. Zo ook de internationale standaard voor tromboplastine: er werd niet langer gebruik gemaakt van kalibrator rTF/09 maar van kalibrator rTF/16. Door de overgang naar een nieuwe internationale standaard, bleken de uitslagen van de point of care PT-INR-testen die waren gekalibreerd tegen de nieuwe rTF/16-kalibrator 1,3 tot 2,6 procent hoger te liggen dan de testen die waren gekalibreerd tegen de rTF/09 kalibrator (bij PT-INR = 2,0 respectievelijk PT-INR = 4,0). Bij hogere PT-INR-uitslagen was het verschil zelfs nog groter, wat consequenties had voor de dosering van de trombosedienstpatiënten. Want hoe groter het verschil tussen de gemeten en de gewenste (therapeutische) PT-INR-testuitslag, hoe minder coumarinepillen de trombosedienstpatiënt moet slikken. De intentie van het Scientific and Standardization Committee van de International Society on Thrombosis and Haemostasis, die verantwoordelijk is voor de waardetoeakening aan de rTF/16-kalibrator, was goed. Het doel was namelijk om tot een betere overeenstemming te komen tussen PT-INR-testuitslagen bepaald met verschillende soorten reagens, namelijk PT-INR's bepaald met humaan (recombinant) tromboplastinereagens en PT-INR's bepaald met konijnen-tromboplastinereagens. Deze goede bedoeling kon echter niet de wereldwijde opschudding voorkomen, waarbij de discussie over enerzijds de toegestane meetmeetonzekerheid van minder dan 10 procent en anderzijds de juistheid van de gemeten PT-INR-waarde herleidbaar naar de erkende internationale standaard, de betrokken zorgprofessionals overtuigde dat ook de nieuwe point of care PT-INR-teststrips 'fit-for-clinical-purpose' waren en dus veilig in de trombosedienstzorg ingezet konden worden (Niessen (FNT-bestuurder), persoonlijke communicatie, 2018).

Naast de coumarines is het pallet aan (goedgekeurde en veilige) medicamenten die ingezet kunnen worden om een patiënt te 'ontstollen', groot. Naast de (ongefractioneerde) heparines zijn er diverse DOAC-remmers van stollingsfactor Xa (bijvoorbeeld dabidatran, apixaban en adoxaban) en van stollingsfactor IIa (bijvoorbeeld dabigatran en argatroban) in gebruik. Een voordeel van deze nieuwe generatie directe orale anticoagulantia-medicamenten (DOAC's) ten opzichte van de coumarines, is dat reguliere bloedcontrole van de PT-INR om de dosis aan te passen, niet meer nodig is, en de DOAC één specifiek stollingseiwit remt. Uitdaging voor de toekomst is hierbij om bij de patiënt, die onbekend en bloedend het ziekenhuis binnenkomt, in het laboratorium met zekerheid vast te kunnen stellen welke en hoeveel antistollingsmedicatie in het bloed aanwezig is en of het (al) veilig is om deze patiënt te opereren. Voor de APTT-stollingstest is een point of care stollingstest beschikbaar, maar voor de diverse DOAC-medicamenten bestaan deze (nog) niet. Wel kan de point of care PT-INR-test snel ingezet worden bij spoedpatiënten met een herseninfarct, om te beoordelen welk antistollingsprotocol ingezet kan worden om de bloedvaten in de hersenen weer te openen. Ongetwijfeld zullen de mogelijkheden voor point of care testing binnen de stollingsdiagnostiek zich de komende jaren nog verder uitbreiden.



*Figuur 2.5: Vereenvoudigd model van de processtappen van bloedstolling, dat de 'moeilijkere' modellen met de intrinsieke stollingsroute (gemeten met de APTT-test na contact-activatie) en extrinsieke stollingsroute (gemeten met de PT-test na weefselbeschadiging) vervangt. De pijlen met doorlopende lijn zijn de activerende processtappen en de pijlen met stippellijn zijn de remmende processtappen van de bloedstolling. APC is geactiveerd protein C.*

*Bron figuur: Vandenbroucke et al., (2001).*

#### **2.4.5 Point of care biometrie, POCUS en thuismonitoring**

Biometrie (letterlijk: het meten aan levende wezens) mag in de opsomming met voorbeelden van toepassingen van point of care technologie niet ontbreken. Medische (huisartsen)laboratoria bieden vaak biometrische diagnostiek aan, en kunnen hiervoor bij de Raad voor Accreditatie een kwaliteitstoets aanvragen waarmee ze aantonen deze biometrische diagnostiek conform de internationale kwaliteitsnorm ISO-15189 uit te voeren. Veel van deze biometrie is buiten het laboratorium en bij de patiënt uit te voeren, hierbij geholpen doordat de apparatuur handzaam en in veel gevallen zelfs draagbaar (handheld) is en daardoor eenvoudig te transporteren en verplaatsen. De biometrie die op deze manier wordt aangeboden, bestaat uit:

- echografie (in de Engelstalige literatuur [handheld] point-of-care ultrasound ofwel (H)POCUS genoemd), waarbij met geluidsgolven de inwendige organen kunnen worden afgebeeld (Andersen et al., 2019; Hsieh et al., 2022). Naar verwachting zal POCUS niet de plaats innemen van de uitgebreide echografie, waarbij systematisch de anatomie of de functie van een orgaan wordt onderzocht. Maar POCUS speelt wel een rol waar met echografie kort naar specifieke afwijkingen met een hoge impact voor het beleid wordt gekeken, vaak in verschillende organen. Dit gebeurt vaak bij herhaling om veranderingen vast te stellen en vaak in situaties waarin vóór de komst van POCUS geen aanvullend onderzoek zou zijn gedaan (Schepers et al., 2023). Door het combineren van de point of care gegevens over bloeddruk, hartfrequentie NT-proBNP-labuitslag en POCUS-bevindingen kan bijvoorbeeld de vullingsstatus (vocht- en volumebalans) van een patiënt nauwkeuriger worden vastgesteld, en kan in eerste instantie van dopplerechografie door een ervaren echografist in het ziekenhuis worden afgezien;
- fundusfotometrie, waarbij een afbeelding van de bloedvaten achter in de oogbol wordt gemaakt, om (door de oogarts) de mate van beschadiging te beoordelen (bijvoorbeeld bij suikerziekte);
- elektrocardiogram (ECG), waarbij met een hartfilmpje via verschillende elektrodes de elektrische activiteit van de hartspier in kaart wordt gebracht. Ook is het mogelijk om met een holteronderzoek het hartritme voor een langere periode te registreren. Dit gebeurt met een klein apparaat dat de patiënt bij zich draagt en dat verbonden is met elektroden op de borst. Inmiddels worden de data van het ECG met kunstmatige intelligentie verwerkt en geïnterpreteerd (Martínez-Sellés & Marina-Breyse, 2023);
- longfunctieonderzoek (spirometrie), waarbij het flow-volume van de longen wordt gemeten, bij astma en COPD;
- audiometrie (meting van het gehoor); en
- bloeddrukmeting (die al eerder in dit hoofdstuk is besproken).

Interessant is om te zien hoe de lijst met biometrie zich de komende jaren zal gaan uitbreiden. Welke metingen aan de patiënt kunnen nog meer buiten het laboratorium en het ziekenhuis uitgevoerd worden? Nu tref je bij de opticiens op de hoek van de winkelstraat vaak al een (diagnostische) ruimte met een diversiteit aan indrukwekkende apparatuur aan, waarmee diverse oogmetingen uitgevoerd kunnen worden, zoals voor de brilsterkte (refractieonderzoek), oogdruk (tonometrie), gezichtsveldonderzoek (perimetrie), netvliesfotografie (fundusfotografie) en misschien zelfs wel oculaire biomicroscopie met behulp van een spleetlamp. In de veterinaire hoek gebeurt het zelfs dat een enkele (gespecialiseerde) dierenarts zelf röntgenapparaat achter op de aanhanger van de auto meeneemt, om problemen met het bewegings- en loopvermogen bij (ren)paarden in de wei bij de boerderij te onderzoeken en te behandelen. En in wezen zit er ook geen beperking aan het verplaatsen van apparatuur (zelfs in de thuissituatie is een intensive-care-eenheid in te richten) mits logistiek en transport geregeld kunnen worden en een zorgprofessional beschikbaar is om het biometrische onderzoek op de juiste manier uit te voeren.

Een laatste uitdaging, ook bij POC-biometrie, is het datamanagement. Door de biometrische gegevens op digitale platforms bij elkaar te plaatsen, ontstaan systemen voor thuismonitoring, bijvoorbeeld voor patiënten met hartfalen (Scholte & Brugts, 2024). Thuismonitoring kent drie subtypes: i) telemonitoring, ii) structurele telefonische ondersteuning en iii) complexe telemonitoring. Bij telemonitoring worden biometrische gegevens verzameld (bijvoorbeeld: gewicht, bloeddruk of hartfrequentie) of gezondheidsvragenlijsten afgenomen via een digitaal platform, zoals een mobiele app of webapp. Deze informatie kan worden gedeeld met bijvoorbeeld klinieken voor hartfalen, die indien nodig de hartfalenterapie kunnen aanpassen. Structurele telefonische ondersteuning omvat frequent telefonisch contact met de patiënt om de klinische toestand te beoordelen. Gedurende deze gesprekken worden de klinische symptomen gestructureerd uitgevraagd. Bij complexe telemonitoring wordt dit nog verder uitgebreid met bijvoorbeeld educatieve en continue bereikbaarheidsopties. Kortom, voorbeelden van hoe biometrische point of care technologie en digitale (zelf) zorg samengaan.

## 2.5 Point of care testing bij medische spoed: acute POCT

In paragraaf 2.4 zijn voorbeelden besproken van het betrouwbaar toepassen van point of care technologie in de praktijk. In deze paragraaf sta ik stil bij een ander belangrijk voordeel van point of care testing, namelijk de snelheid waarmee de meting vlak bij de patiënt betrouwbaar kan worden uitgevoerd. Er worden diverse point of care laboratoriumtesten besproken die in de acute situatie bij medische spoed ingezet kunnen worden, zoals de bloedgasanalyse en CRP-meting.

### 2.5.1 Medische spoed

Point of care diagnostiek die wordt uitgevoerd bij medische spoed, in de acute situatie, wint het in doorlooptijd (de tijd vanaf de bloedafname tot de uitslag van de test: turn around time ofwel TAT) altijd van het centrale laboratorium met 'total lab automation' (TLA).

Diagnostiek bij medische spoed, in het vakjargon cito-diagnostiek, is overigens een rekbaar begrip. Zo kan bijvoorbeeld niet alleen de medische situatie van de patiënt aanleiding zijn voor de spoedbepaling, maar ook de situatie dat een operatiekamer net beschikbaar is maar de diagnostiek nog niet afgerond of dat een patiënt zo snel mogelijk van de behandelkamer op de spoedeisende hulp af moet, om ruimte te maken voor de volgende patiënt. Dit zijn de zogenaamde logistieke spoedbepalingen. Een mooi voorbeeld hiervan is het met spoed point of care testing of iemand griep (influenza) of corona heeft en 'in isolatie' verder behandeld moet worden, of geen griep of corona heeft en naar een gewone verpleegafdeling kan worden overgeplaatst. Hiervoor kan in een uitstrijk (swab) van keel- of neusholte van de patiënt in kwestie het genetische materiaal van het virus met een (isotherme) 'polymerase chain reaction' (PCR) worden aangetoond. Snelle POC-metingen en snelle uitslagen faciliteren zo dus ook de besluitvorming en het snel medisch handelen.

### 2.5.2 Bloedgasanalyse

Hoe het met de ademhaling van een patiënt staat, kan worden gemeten met een bloedgasanalyse. Bloedgasdiagnostiek is per definitie spoeddiagnostiek vanwege de beperkte houdbaarheid van het patiëntmateriaal waarin de gassen zuurstof en kooldioxide gemeten worden, vaak in combinatie met zuurgraad (pH), bicarbonaat, elektrolyten (natrium, kalium, chloride, calcium) en soms ook bilirubine, glucose en melkzuur. Maar ook een koolmonoxidevergiftiging is met een bloedgasanalyse aan te tonen. Een specifieke toepassing van de bloedgasanalyse is het microbloedonderzoek (MBO) waarbij een druppeltje bloed wordt afgenomen uit een klein sneetje in de hoofdhuid van de nog ongeboren baby; bij een lage zuurgraad (pH <7,20) zijn er aanwijzingen dat de baby in nood is en kan besloten worden tot het versnellen van de bevalling.

Een andere bijzondere toepassing is de bloedgasanalyse in intra-ossale (beenmergvocht) patiëntmaterialen, die worden verkregen met behulp van een botboring. Met name als de normale intraveneuze bloedafname lastig is (bijvoorbeeld omdat de



patiënt in shock is en de bloeddruk [zeer] gering is), kan in het beenmergvocht de analyse van bloedgasen, bloedgroepen en elektrolyten worden uitgevoerd. Mede vanwege het wat vettere beenmergvocht zijn de uitslagen niet voor alle bepalingen vergelijkbaar met die van in veneus afgenomen bloed. Zo zijn de uitslagen voor zuurgraad (pH), glucose, melkzuur en calcium vergelijkbaar en is dat voor natrium, kalium en hemoglobinegehalte minder het geval (Veldhoen et al., 2014; Jousi et al., 2017). Naast het snel en met spoed point of care bloedgasmetingen van de ademhaling uitvoeren, bestaan ook andere medische spoedindicaties waar point of care technologie ingezet kan worden, zoals bij infecties.

### **2.5.3 CRP-meting bij infectie**

Het vaststellen van infecties is een ander voorbeeld van een situatie waarin snelle point of care diagnostiek belangrijk is. Het risico bij het niet-tijdig ontdekken van een infectie is namelijk dat de patiënt een levensbedreigende situatie kan ontwikkelen. Een voorbeeld van een snelle infectietest is de point of care C-reefief-protein-meting. C-reefief protein (CRP) is een zogenaamd 'acute-fase-eiwit', dat met name bij een ontsteking door bacteriën (daartoe aangezet door interleukine-6) snel door de lever wordt aangemaakt en aspecifiek aan die bacteriën kan binden, zodat ze door het afweersysteem opgeruimd kunnen worden. Deze eigenschap van CRP om snel in hoge concentraties in het bloed aanwezig te zijn bij infecties, maakt de CRP-bepaling tot een goede biomarker die point of care en met spoed ingezet kan worden. Zo kan de CRP-bepaling ingezet worden om bij onder anderen patiënten met een luchtweginfectie (acuut hoesten) te beslissen of een behandeling met antibiotica (dat wel als medicijn tegen bacteriën maar niet tegen virussen werkt) zin heeft of niet (Nugteren et al., 2015; Smedemark et al., 2022). De point of care meter waarmee de CRP met spoed bepaald kan worden, is dan ook in veel huisartspraktijken aanwezig (zie ook Figuur 2.2). Interessant is welke rol nieuwe biomarkers zoals procalcitonine en interleukine-6 in de toekomstige point of care diagnostiek bij infecties gaan spelen.

## **2.6 Fouten bij POCT-gebruik vooral in (pre)analytische fase en soms multifactorieel**

In de voorgaande paragrafen heb ik duidelijk gemaakt dat point of care technologie in de kliniek en daarbuiten steeds breder wordt toegepast. De medisch analist is geschoold in het gebruik van diagnostische testen en heeft kennis van het betrouwbaar toepassen daarvan. Voor niet-analytisch opgeleide zorgmedewerkers en voor patiënten is dit allermint een vanzelfsprekendheid. Dit brengt ons bij een nieuw aspect, namelijk de fouten die bij point of care diagnostiek vaker optreden dan bij een TLA-diagnostisch proces in een centraal laboratorium met hoogopgeleid analytisch personeel (O'Kane et al., 2011). Uit diverse studies en ook uit ervaring in de praktijk is bekend dat het foutpercentage bij gebruik van point of care testing zelfs kan oplopen tot meer dan 10 procent van alle uitgevoerde metingen en dat deze vooral in het (pre)analytische traject optreden en soms multifactorieel zijn, dat wil zeggen: meerdere oorzaken

hebben (O’Kane et al., 2011; Bukve et al, 2016; Mays & Mathias, 2019; Fanshawe et al, 2020). Herkenbare fouten zijn het niet kunnen gebruiken van de point of care testapparatuur, bijvoorbeeld omdat deze defect is (als gevolg van bijvoorbeeld: bevuild met bloed, verkeerd gebruik, interne-kwaliteitscontrolefout of het in kalibratiemodus staan), de uiterste houdbaarheidsdatum van de reagentia is overschreden of de verpleegkundige niet over een passende personeelsbarcode beschikt om toegang tot de meter te krijgen. Voor het betrouwbaar en succesvol inzetten van point of care testing zonder al deze (pre)analytische fouten, zijn ervaring, vaak doen en training relevant, net als eenvoudig te gebruiken point of care apparatuur met langlopende lotnummers van reagentia, en ook kwaliteitsbewustzijn, blijkend uit deelname aan kwaliteitsprogramma’s (Bukve et al., 2016). Kwaliteitsprogramma’s bestaan uit het met regelmaat meten van intern of extern kwaliteitscontrole materiaal. Voor interne kwaliteitscontroles (iQC) geldt dat de uitslag hiervan binnen een vooraf vastgesteld, bekend resultaatgebied moet vallen om geaccepteerd te worden en het patiëntresultaat als betrouwbaar vrij te mogen geven. Voor externe kwaliteitscontroles (eQC) geldt dat de uitslag hiervan vergeleken wordt met de uitslagen in hetzelfde materiaal door andere laboratoria en methoden met als doel de juistheid van het meetresultaat te bevestigen (valideren).

Een praktijkvoorbeeld van een pre-analytische fout bij de inzet van point of care technologie is het verkeerd gebruiken van de prikpen bij een capillaire bloedafname. In Figuur 2.6 zijn diverse, eenmalig te gebruiken prikpen afgebeeld, met verschillende prikdiepte voor de incisie (insnijding). Wanneer de incisie onvoldoende groot is en (te) hard geperst moet worden om een druppel bloed te verkrijgen, is sprake van stuwings, waarbij door bijmenging van weefselvocht en hemolyse (het kapotgaan van de rode bloedcellen) geen representatief capillaire bloeddruppel wordt verkregen. De uitslag van de meting van bijvoorbeeld het hemoglobine zal hierdoor fout-verlaagd zijn, of die van kalium fout-verhoogd.

De point of care bloedgasanalyse is ‘berucht’ vanwege de multifactoriële (pre) analytische fouten die hierbij kunnen optreden. In Figuur 2.7 is te zien dat de point of care bloedgasanalyses die door de afdeling spoedeisende hulp vaak in arterieel bloed uitgevoerd worden, ‘maar’ in 3 procent van de metingen geen uitslag opleveren omdat de point of care analyzer de kwaliteit van het aangeboden materiaal afkeurt. Ook is in de figuur te zien dat voor de minder vaak uitgevoerde capillaire bloedafnames en de MBO’s op de afdeling Vrouw-Kind Centrum de foutpercentages met dezelfde reden aanzienlijk hoger liggen. Nader onderzoek naar de oorzaken hiervan bracht enerzijds naar boven het ondeskundig gebruiken van de apparatuur (Figuur 2.8C), en anderzijds het aanwezig zijn van luchtballen en heparine-voerdraad bij het aanbieden van het afgenomen materiaal (Figuur 2.8A en B). Een en ander was aanleiding om voor het bloedgasonderzoek in MBO-materiaal over te stappen op een minder foutgevoelig alternatief, namelijk de point of care meting van lactaat in MBO-materiaal verkregen

uit een kleine incisie in het hoofdje van het kindje waarvan de bevalling aanstaande is (Stål et al., 2020).

Fouten in het post-analytische traject van point of care testing zijn doorgaans te reduceren door het toepassen van ICT en verbinden met een datanetwerk. Wanneer de resultaten van de point of care laboratoriumtesten handmatig in het patiëntdossier worden opgenomen, ontstaan overschrijffouten in de orde van 5 procent, resulterend in ongeveer vijf op de duizend klinisch relevante foutieve testuitslagen (Mays & Mathias, 2019). Een praktijkvoorbeeld hiervan wordt getoond in Figuur 2.8D, waarin enkele CRP-uitslagen van de point of care meting als kleiner dan 5000 mg/l zijn gerapporteerd, terwijl een CRP-uitslag kleiner dan 5 mg/l als normaal en gezond wordt beschouwd, en een CRP-uitslag van 100 mg/l als verhoogd, passend bij (bacteriële) infectie en ziekte. Samenvattend blijkt in de praktijk dat bij point of care testing in het gehele traject van pre-analyse, analyse en post-analyse fouten kunnen optreden, die effect kunnen hebben op de uitslag van de test en daarmee soms ook consequenties hebben voor de behandeling van de patiënt. De meeste fouten ontstaan in de pre-analytische fase, dus bij de afname van het patiëntmateriaal, doorgaans bloed. Dit roept de vraag op of er mogelijk minder foutgevoelige alternatieven bestaan voor veneus afgenomen bloed als patiëntmateriaal bij het toepassen van point of care testing? In de volgende paragraaf wordt hier verder op ingegaan.

## Kind vingerprik

Gebruik een microtainer lancet:



Punctieplaatsen vingerprik:



Microtainer lancet product	Afbeelding	Diepte van de incisie	Opbrengst v.d. bloed	Waarvoor één druppel nodig
Paars (naald 30G)		1.5 mm	Laag	Glucose kind tot 12 jaar

Microtainer lancet product	Afbeelding	Diepte van de incisie	Opbrengst v.d. bloed	Waarvoor meer dan één druppel nodig is
Blauw (naald 11 G)		2.0 mm	Hoog	meerdere capillaire bepalingen

## Hielprik

Gebruik een baby lance:



Punctieplaatsen hielprik:



Afbeelding 2: Punctieplaats Hielprik

Baby lance product	Afbeelding	Diepte van de incisie	Te gebruiken indien het gewicht van de baby (in grammen)	Waarvoor (meer dan één druppel)
Geel (micropreemie BLM)		0.60 mm	< 1000	meerdere capillaire bepalingen
Roze (preemie BLP)		0.85 mm	1000-2500 (laag geboortegewicht)	meerdere capillaire bepalingen
Blauw (newborn BLN)		1.0 mm	> 2500 (tot ong. een half jaar)	meerdere capillaire bepalingen

## Volwassenen vingerprik

Gebruik een microtainer lancet:



Punctieplaatsen vingerprik:



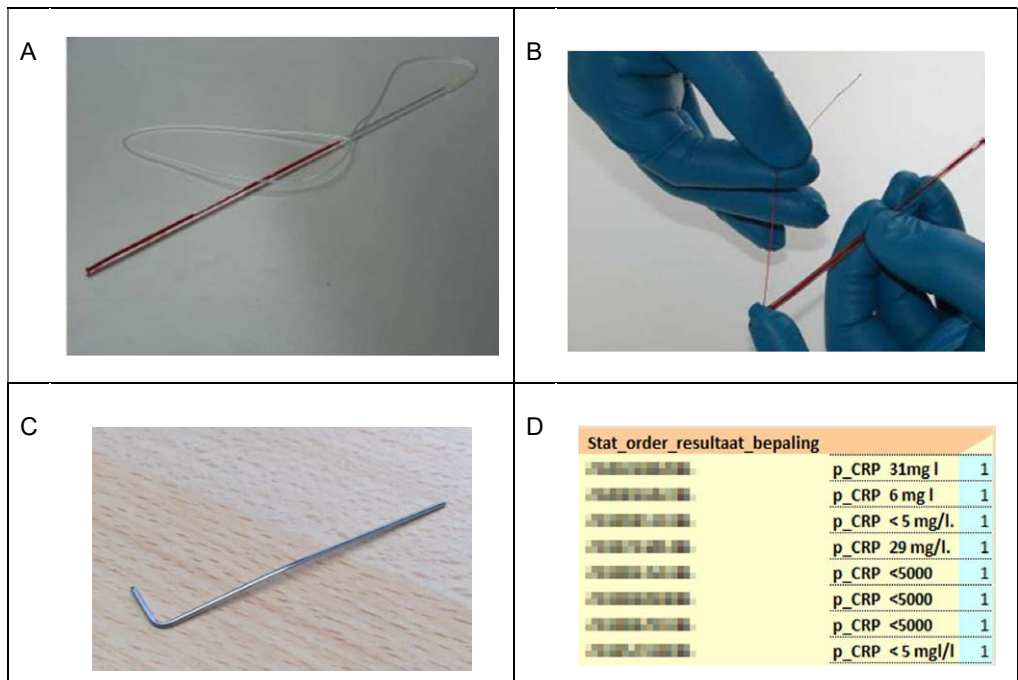
Microtainer lancet product	Afbeelding	Diepte van de incisie	Opbrengst v.d. bloed	Waarvoor één druppel nodig
Roze (naald 21G)		1.8 mm	Matig	Glucose volwassenen

Microtainer lancet product	Afbeelding	Diepte van de incisie	Opbrengst v.d. bloed	Waarvoor meer dan één druppel nodig is
Blauw (naald 11 G)		2.0 mm	Hoog	Bloedgas (meerdere capillaire bepalingen)

Figuur 2.6: Werkinstructie van het laboratorium Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium van het van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda, waarin voor de verschillende capillaire bloedafnamen (kind-vingerprik, hielprik, volwassenen-vingerprik) is gespecificeerd welke prikpen voor welke bloedafname gebruikt moet worden. Bron afbeelding: Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda.

Goed- en afgekeurd materiaal bij POCT bloedgas			
ABL bloedgas POCT	VKC	VKC	SEH
"typische maand"	Bilirubine of capillair gas	Microbloed-onderzoek of navelstreng	Arterieel
<b>WEL</b> uitslag:	33	83	537
<b>GEEN</b> uitslag:			
Inhomogeen	5	8	9
Te weinig materiaal	1	4	2
Niet opzuigen	2	9	3
Sensorfout	3	2	2
Kalbacklogfout	1	2	0
<b>GOED</b>	33 (73%)	83 (77%)	537 (97%)
<b>FOUT</b>	12 ( <b>27%</b> )	25 ( <b>23%</b> )	16 ( <b>3%</b> )

Figuur 2.7: Alle POC uitgevoerde bloedgasmetingen gedurende een typische maand op de afdeling Vrouw-Kind Centrum (VKC) en spoedeisende hulp (SEH). Aangegeven is welke metingen 'WEL' een testuitslag en welke 'GEEN' testuitslag opleverden en wat daarbij de foutcode was. Onderaan is het foutpercentage 'FOUT' van alle metingen aangegeven. Bron afbeelding: Hens (2023).



Figuur 2.8: Fouten in de pre-analytische, analytische en post-analytische fase van point of care testing. A. Capillair van een microbloedonderzoek (MBO), afwisselend gevuld met bloed en luchtballen. B. Juiste manier waarop de heparine-voerdraad uit het MBO-capillair verwijderd moet worden. Als deze procedure onjuist wordt uitgevoerd, bestaat de kans dat al het bloedmateriaal verloren gaat en niet geanalyseerd kan worden (Birr, 2023). C. Defect binnenwerk van een POC-bloedgasapparaat als gevolg van ondeskundig gebruik. D. Foutief met de hand overgeschreven CRP-uitslagen: Ingevoerd is 'CRP<5000', omdat de instelling van de POC-meter in de Amerikaanse instelling stond, waarbij 5,0 mg/l op de display als '5.000 mg/l' wordt getoond. Bron afbeelding: Hens (2024).

## 2.7 POCT als alternatief

In paragraaf 2.6 heb ik de vraag gesteld of er mogelijk minder foutgevoelige alternatieven bestaan voor veneus afgenomen bloed om diagnostische testen in uit te voeren? Kan de point of care laboratoriumtest hierin wellicht een rol spelen? En zijn er nog meer voordelen te benoemen van de point of care laboratoriumtest als alternatief voor bloed prikken? Is bloedafname echt nodig of is er een alternatief? Deze vragen worden in deze paragraaf beantwoord.

### 2.7.1 POCT als alternatief met minder bloed

Een van de belangrijke kenmerken van point of care testing is dat het patiëntmateriaal, doorgaans bloed, direct op de point of care testing analyseapparatuur kan worden aangebracht en het resultaat direct te zien is. Hiermee is point of care testing niet alleen snel, het heeft ook nog eens weinig bloed nodig. Vaak volstaat een druppel bloed: er hoeven dus niet enkele buisjes (veneus) bloed afgenomen te worden. In een eigen studie hebben mijn mede-onderzoekers en ik eerder de conclusie uit onderzoek van Salisbury (2011) kunnen bevestigen, namelijk dat het afnemen van de grote hoeveelheid (buisjes) bloed voor laboratoriumonderzoek tijdens de ziekenhuisopname kan bijdragen aan het ontwikkelen van bloedarmoede bij de patiënt (E. Hens et al., 2016). Salisbury (2011) toonde aan dat de bloedafname voor laboratoriumonderzoek bij 17.676 patiënten, die met een hartaanval in 57 verschillende Amerikaanse ziekenhuizen waren opgenomen, bij 20 procent van de patiënten leidde tot een klinisch relevante bloedarmoede (gedefinieerd als een hemoglobineconcentratie lager dan 6,8 mmol/l). Deze in het ziekenhuis verkregen bloedarmoede (hospital-acquired anemia) was ernstiger naarmate meer bloed tijdens het ziekenhuisverblijf was afgenomen en droeg negatief bij aan de gezondheidstoestand van de patiënt. Overigens kunnen chirurgische ingrepen, medicatiegebruik, hemodilutie (door het toedienen van vocht), stollingsstoornissen, beenmergsuppressie en houdingsveranderingen van de patiënt tussen verschillende bloedafnames (postural pseudoanemia), naast de hoeveelheid bloedafnames, bijdragen aan deze in het ziekenhuis verkregen bloedarmoede (Zaretsky et al., 2023).

In de eigen studie (E. Hens et al, 2016) includeerden we geanonimiseerde laboratoriumdata van 1182 klinische patiënten, die we hadden verkregen gedurende de periode november 2014-juni 2015, die werden geanalyseerd op de totale hoeveelheid diagnostische bloedafnames, opnameduur en hemoglobineconcentraties bij opname en bij ontslag. Bloedarmoede werd gedefinieerd als een hemoglobineconcentratie lager dan 7,5 mmol/l. Gedurende het verblijf in het ziekenhuis nam het percentage patiënten met bloedarmoede toe van 29,1 naar 39,2. In de groep met bloedarmoede (n=464) was gemiddeld de ligduur 9,1 dagen, de hoeveelheid dagelijks afgenomen bloed 10,67 ml (SEM=0,41) en de daling in hemoglobineconcentratie 0,46 mmol/l (SEM=0,05). In de groep die zonder bloedarmoede het ziekenhuis verliet (n=718), was gemiddeld de ligduur 5,1 dagen, de hoeveelheid dagelijks afgenomen bloed 8,12 ml

(SEM=0,32) en de daling in hemoglobineconcentratie 0,18 mmol/l (SEM=0,02). In de patiëntengroep die zonder bloedarmoede werd opgenomen maar met bloedarmoede werd ontslagen, werd 142,10 ml bloed (n=136) afgenomen tegenover 41,14 ml bloed (n=702) in de groep die zonder bloedarmoede werd ontslagen. Op basis van deze resultaten hebben we geconcludeerd dat bloedafnames tijdens ziekenhuisopname kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van bloedarmoede. Diagnostische bloedafnames zijn daarmee een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van bloedarmoede tijdens een ziekenhuisopname. Het verdient daarom (nog steeds) aanbeveling om het nut en de noodzaak van de frequentie maar ook de hoeveelheid klinische bloedafnames kritisch te blijven bezien (E. Hens et al., 2016).

Deze twee studies tonen aan dat het bij het uitvoeren van laboratoriumdiagnostiek belangrijk is en blijft om zo min mogelijk bloed af te nemen, met name als het bloedonderzoek vrijwel dagelijks plaatsvindt. Natuurlijk, diagnostische bloedafnames vormen een routineonderdeel van de behandeling van patiënten gedurende het verblijf in het ziekenhuis, dus helemaal geen bloed afnemen is (nog) niet mogelijk. Maar het blijft dus belangrijk om naar alternatieven te zoeken en continu te streven naar minder bloedafnames. En point of care diagnostiek kan hier zeker een bijdrage aan leveren. Een andere mogelijkheid is het slim inrichten van het laboratorium-informatiesysteem, waarin is vastgelegd hoeveel bloed voor welke test afgenomen moet worden. Ook een slimme ICT-inrichting kan bijdragen aan het minimaliseren van de hoeveelheid diagnostisch af te nemen bloed en zo bijdragen aan een betere klinische uitkomstmaat van patiëntenzorg (J. Hens et al., 2016).

### **2.7.2 POCT als alternatief bij prikangst**

Point of care testing kan mogelijk ook een alternatief zijn bij mensen met prikangst, angst voor naalden of angst voor bloed. Het voorkomen van angst voor bloedafname, naalden, vaccinaties en bloed is zeker onderwerp van onderzoek, maar omdat de resultaten van deze studies moeilijk onderling te vergelijken zijn, is niet exact aan te geven hoe vaak prikangst exact voorkomt, als het gaat om veneuze bloedafname voor diagnostische doeleinden. Met de aangekondigde komst en beschikbaarheid van de zogenaamde 'pikrobots' (Vitestro, 2024), zullen de studies naar prikangst ongetwijfeld nog volgen. Wanneer volwassenen onder andere in interviews hun verschillende typen angsten mogen scoren, komen hier percentages prikangst naar voren die variëren tussen de 3 en 26. Gevraagd naar de angst voor naalden, geeft 20 procent van de volwassenen en zelfs 60 procent van de kinderen aan deze angst te hebben (Taddio et al., 2012). Deze angst voor naalden is dan ook een belangrijke reden voor mensen om van immunisatie (bij COVID19, influenza, RIVM-vaccinatieprogramma) af te zien.

Recent is de multidisciplinaire richtlijn '*Sedatie, analgesie en niet-farmacologische interventies voor begeleiding van kinderen bij medische procedures*' verschenen

(Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, 2024), waarin een 7P-model is opgenomen om pijn en angst bij bloedafname en andere medische handelingen bij kinderen zo goed mogelijk te reduceren. Een van de P's in dit model staat voor preventie, waarbij de vraag wordt gesteld of de bloedafname echt nodig is en of er ook alternatieven zijn.

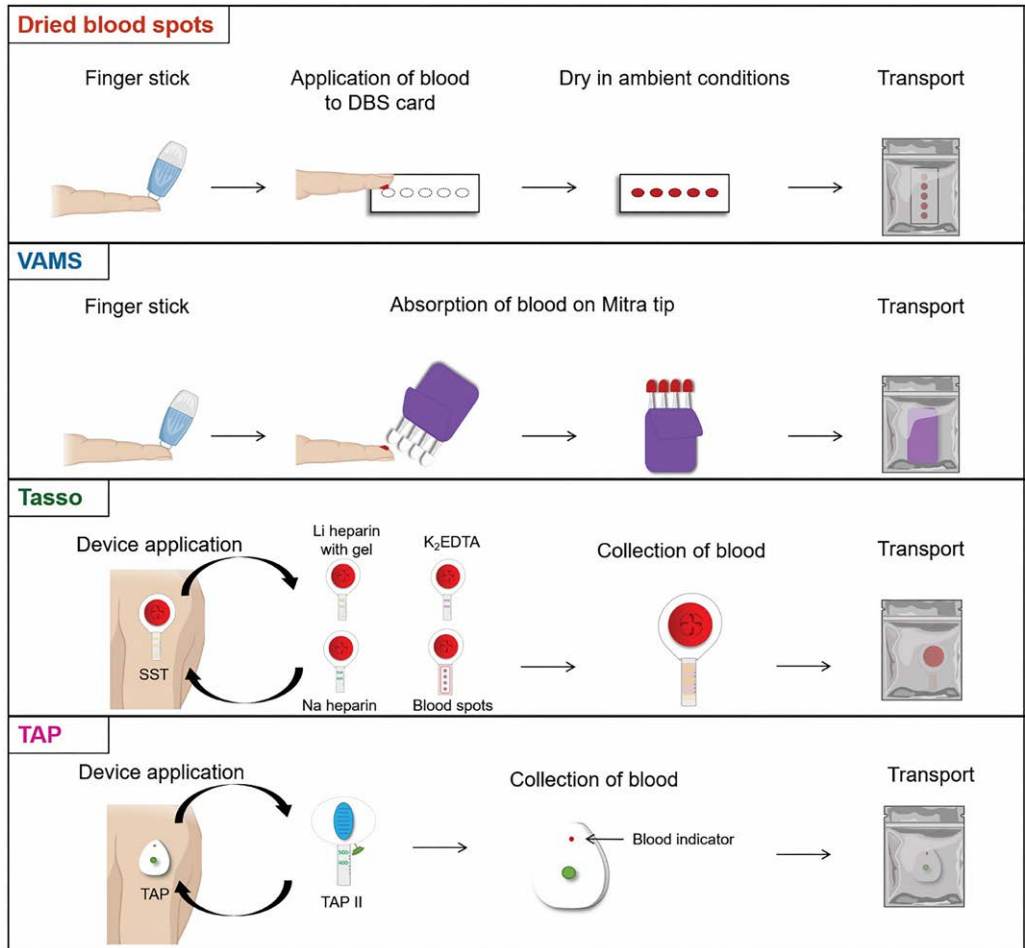
### **2.7.3 Andere lichaamsvochten als alternatief voor bloedafname**

Point of care testing waarbij een druppel bloed, die is verkregen met een capillaire vingerprik, volstaat, kan een passend alternatief voor de veneuze bloedafname zijn. Belangrijk is dat er dan niet te veel verschillende testen zijn aangevraagd, waardoor er meerdere point of care apparaten nodig zijn. Een andere denkrichting is te vinden in de vraag of de test ook in andere lichaamsvochten dan bloed uitgevoerd kan worden. De lijst met lichaamsvochten waarin laboratoriumdiagnostiek, ook point of care, uitgevoerd kan worden, is lang: urine, feces, zweet, speeksel, neus- en keelvocht, vruchtwater, speeksel, sputum, et cetera. Er is een mooi overzicht met ruim dertig verschillende soorten bijzondere vochten beschikbaar (waarvan sommige moeilijk en uitsluitend via drains of puncties uit lichaamsholtes verkregen kunnen worden), waarin is aangegeven hoe ze klinisch chemisch onderling van elkaar te onderscheiden en te identificeren zijn (Janssen, 2017). In een recentere review beschrijven Cotten en Block (2023) de huidige inzichten in het verzamelen van bijzondere lichaamsvochten en het valideren en het interpreteren van testuitslagen hiervan. In de meeste van deze vochten wordt nu vrijwel geen onderzoek gedaan omdat een concrete vraagstelling ontbreekt. Maar misschien zijn bijzondere vochten zoals traanvocht en zweet wel net zo goed als speeksel en haar ook goed bruikbaar om (nieuwe) diagnostische (point of care) vraagstellingen te beantwoorden?

Ten slotte zijn er ook diverse leveranciers die doe-het-zelf-afnamesetjes aanbieden, die op de arm geplakt kunnen worden en na activatie zelf bloed afnemen, zoals Tasso (Zarbl et al., 2022), Topper (Van den Brink, 2023) en Neoteryx Mitra sticks, DBS en Noviplex cards (Cvetko et al., 2022). Deze doe-het-zelf-bloedafnamesetjes zijn bij uitstek geschikt voor aanbieders van direct access testing (DAT). Dit geldt ook voor de dried blood spot, zoals die bij de screening met de neonatale hielprik wordt toegepast (Figuur 2.9); hierbij worden de capillaire bloeddruppeltjes opgevangen op filterpapier en aan de lucht gedroogd (Freeman et al., 2018). Inmiddels wordt ook onderzoek gedaan naar dried urine spots (DUS; urine gedroogd op filterpapier) en dried saliva spots (DSS; speeksel gedroogd op filterpapier). Momenteel bestaat er een diversiteit aan doe-het-zelf-bloedafnamesets die patiënten in de gelegenheid stellen in hun eigen bloedafname te voorzien. Na afname en opsturen van het bloed kan de laboratoriumtest dan elders, in een centraal laboratorium, uitgevoerd worden. Vanwege de grotere hoeveelheid plastic afval bij het gebruik van doe-het-zelf-bloedafnamesets dan bij de reguliere bloedafnames, vormen duurzaamheid en circulariteit nog een belangrijk aandachtspunt voor verder innovatie op dit gebied (Poland & Cobbaert, 2024).



Samenvattend zou je kunnen zeggen 'bezint eer ge begint', want zoals hierboven aangegeven is het niet alleen bloed dat stroomt, en bestaan er allerlei alternatieven in keuze en hoeveelheid van patiëntmateriaal wanneer point of care technologie in de diagnostiek wordt toegepast.



Figuur 2.9: Diverse doe-het-zelf-bloedafnamesets. Van boven naar beneden: dried blood spots (DBS), volumetrische absorberende microsampling (VAMS), Tasso- en TAP-bloedafnameset. Bron figuur: Garza en Clarke, (2022).

## 2.8 Richtlijnen, reflecterend testen en klinische beslisregels ondersteunen de diagnostiek

Allereerst even een illustratief gedachte-experiment. Een professor wil onderzoeken hoe de verschillende poten van een kikker bijdragen aan de springkracht van dit beestje. Daarvoor zet de professor een flinke groene kikker op de tafel van het laboratorium en roept "Spring!" De kikker springt 2,5 meter. De professor noteert in zijn labjournaal: "Kikker met vier pootjes springt 2,5 meter." Daarna bindt de professor één pootje vast, zodat de kikker nog maar met drie pootjes kan springen. Weer roept de professor "Spring!" en de kikker springt 2 meter. De professor schrijft op "Kikker met drie pootjes springt 2 meter." De professor plakt nu ook een tweede pootje van de kikker vast, roept "Spring!", de kikker springt anderhalve meter, en de professor noteert "Twee pootjes anderhalve meter." Met drie pootjes vastgeplakt, roept de professor "Spring!" en de kikker sprint één meter ver. Ten slotte plakt de professor ook het vierde en laatste pootje van de kikker vast, en zet de kikker weer voorzichtig op tafel en roept "Spring!" Omdat de kikker blijft zitten, herhaalt de professor zijn commando "Spring!" een aantal keer. Maar de kikker blijft zitten. De professor noteert zijn conclusie in het labjournaal: "Kikker zonder pootjes: doof." Kortom, dit gedachte-experiment toont aan dat het trekken van de juiste conclusies en maken van afwegingen uit zelf verkregen meetresultaten niet altijd vanzelfsprekend is. Richtlijnen en beslisregels vormen dan ook een welkome ondersteuning, om zo tot zinvolle en doelmatige (point of care) diagnostiek te komen.

Passende zorg is waardegedreven, is aantoonbaar effectief en heeft meerwaarde voor de patiënt, volgens het Integraal Zorgakkoord (Actiz et al, 2022). Met andere woorden: ook (point of care) diagnostiek dient zinvol en doelmatig ingezet te worden. Tegen deze achtergrond is het interessant om na te gaan welke complexe afwegingen een arts (net als de professor in bovenstaand gedachte-experiment) in de dagelijkse praktijk maakt bij de keuze voor laboratoriumdiagnostiek bij een te behandelen patiënt. In onderzoek naar de diagnostische afwegingen bij huisartsen in Nederland zijn aanwijzingen gevonden voor onderdiagnostiek als het gaat om patiënten met een vermoeden van bloedarmoede (Schop et al, 2018). Het blijkt dat huisartsen zich om diverse redenen niet altijd en strikt aan de standaardrichtlijnen van de eigen beroepsvereniging houden, terwijl dat wel in een hoger percentage correcte diagnoses zou resulteren en uiteindelijk ook een kosteneffectieve aanpak blijkt (Huisman et al, 2023).

In de Landelijke Eerstelijns Samenwerkingsafspraken (LESA) 'Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek' wordt voor huisartsen aangegeven hoe probleemgericht en per indicatie laboratoriumonderzoek zinnig en zuinig aangevraagd zou moeten en kunnen worden. De LESA-richtlijn is grotendeels gebaseerd op de eigen standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en heeft als doel het voorkomen van onnodige diagnostiek of diagnostiek op een onjuiste indicatie. Per aandoening en per laboratoriumbepaling geeft de LESA-richtlijn informatie over de indicatie voor

aanvragen, de achtergronden van de bepaling, de referentie- en afkapwaarden en het beleid bij afwijkende uitslagen (NHG, 2021). De Federatie Medisch Specialisten heeft een database met multidisciplinaire richtlijnen ingericht, die goed te gebruiken is om per aandoening na te gaan welke laboratoriumdiagnostiek zinvol en geïndiceerd is (<https://richtlijndatabase.nl/>). Zo is in de wetenschappelijk onderbouwde richtlijn 'Acuut leverfalen' in de module 'Herkennen en diagnostiek bij acuut leverfalen' te lezen dat met laboratoriumonderzoek een "(...) acuut leverfalen te diagnosticeren is door het vaststellen van > 3 keer verhoogde transaminasen met verslechterde leverfuncties (coagulopathie met INR  $\geq$  1,5) in combinatie met hepatische encefalopathie bij een patiënt zonder pre-existente chronische leverziekte" (FMS & Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, 2020).

In de praktijk maar ook uit onderzoek is bekend dat artsen onzekerheid ervaren en dus behoefte aan ondersteuning hebben bij het aanvragen en interpreteren van de uitslagen van laboratoriumdiagnostiek. Dit was voor de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) aanleiding een leidraad op te stellen voor de implementatie en uitvoering van reflecterend testen in de tweede lijn (Van Rossum et al., 2020). Reflecterend testen is een proces van interpreteren, becommentariëren en zo nodig toevoegen van tests, met als doel om de diagnostiek in complexere gevallen zinvol en doelmatig te maken. De term 'reflecterend testen' refereert aan de klinische interpretatie van (reflectie op) de laboratoriumuitslagen door een laboratoriumspecialist. Dat is iets anders dan reflextesten, waarbij automatisch een door de computer ondersteund testprotocol wordt gevolgd. Reflex- en reflecterend testen vormen zo complementaire en klinisch bruikbare strategieën, waarbij reflextesten in eenvoudige scenario's worden aangeboden en reflecterend testen wanneer een meer complexe combinatie van laboratoriumuitslagen moet worden beoordeeld. De praktische implementatie van reflecterend testen in het laboratorium begint bij het door de laboratoriumspecialist (met gebruik van kunstmatige intelligentie) identificeren van specifieke afwijkingen of patronen in laboratoriumuitslagen in het laboratoriuminformatiesysteem (LIS). Vervolgens kan, al dan niet met beslissingsondersteunende software, het reflecterend testen in de praktijk worden toegepast in de patiëntdiagnostiek.

Ten slotte kunnen klinische beslisregels artsen ook helpen bij de medische afwegingen, de differentiaal diagnose en de keuze van het juiste actieplan bij een patiënt met medische klachten. De inzet van specifieke diagnostische (point of care) laboratoriumtesten kan hierbij een belangrijke bijdrage leveren door de diagnose bij de patiënt waarschijnlijk(er) of juist (zeer) onwaarschijnlijk te maken. En bij het toepassen van point of care technologie kan deze afweging dan ook nog eens snel en dicht bij de patiënt gemaakt worden. Klinische beslisregels combineren kwantitatieve gegevens van de patiënt over anamnese, symptomen en uitslagen van laboratorium- en/of beeldvormend onderzoek tot een score die de waarschijnlijkheid aangeeft van de aan- of afwezigheid van een specifieke ziekte (diagnose) of uitkomst (prognose). Een

voorbeeld hiervan is de HEART-score, zoals ingezet door ambulancepersoneel bij een patiënt met pijn op de borst, waarover meer in hoofdstuk 6 bij het voorbeeldproject met troponine.

Een ander voorbeeld is het gebruik van een procalcitonine-algoritme om de behandeling met antibiotica te verkorten en dat zo bijdraagt aan de strijd tegen antibioticaresistentie. Procalcitonine is een eiwit van 116 aminozuren dat ingezet kan worden als biomarker voor bacteriële infecties. Op basis van de resultaten van een meta-analyse concludeerden Heilmann et al. (2021) dat bij patiënten de duur van de antibioticabehandeling kan worden verkort op geleide van de procalcitonineconcentratie in het bloed. Heerink et al. (2023) concluderen in hun studie dat het toepassen van klinische beslisregels, mits goed geïmplementeerd en periodiek geëvalueerd (zoals de Wells-score, waarin ook de laboratoriumuitslag van de D-dimeer [POC]-bepaling is verwerkt), de patiënttevredenheid kan vergroten en onnodige zorgkosten kan voorkomen bij patiënten met een verdenking op diep veneuze trombose (Tabel 2.1). Ook voor de point of care toepassingen buiten de zorg dienen voor een breed publiek eenvoudig toepasbare beslisalgoritmes beschikbaar te zijn, om de uitkomsten van point of care technologie op waarde te kunnen schatten en een passende afweging te kunnen maken of een verdere zorgvraag noodzakelijk is.

*Tabel 2.1: Wells-score voor diep veneuze trombose (DVT). Van de Wells-score bestaan meerdere versies. Voor patiënten bij de huisarts is de gemodificeerde en gedichotomiseerde Wells-score voor DVT in combinatie met een D-dimeerbepaling gevalideerd. Deze Wells-score bestaat uit tien risicofactoren (items) om de kans op DVT in te schatten. Een score  $\leq 1$  geeft een laag risico op DVT aan, een score  $\geq 2$  een hoog risico. Bij alle patiënten met een hoge score wordt vervolgens compressie-echografie uitgevoerd. Bij een lage score wordt eerst een D-dimeerbepaling gedaan om patiënten te identificeren bij wie DVT veilig kan worden uitgesloten, en bij wie geen compressie-echografie hoeft plaats te vinden (Geersing et al, 2023).*

Risicofactoren (items) op diep veneuze trombose (DVT)	Score
Maligniteit (tot 6 maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie)	1
Zwelling kuit >3cm t.o.v. asymptomatisch been (gemeten 10 cm onder tuberositas tibiae)	1
Collaterale oppervlakkige venen	1
Pitting oedeem van symptomatisch been	1
Zwelling van het gehele been	1
Lokale pijn in het gebied van DVT	1
Immobilisatie (paralyse, parese, recent gipsverband)	1
Bedrust >3 dagen of grote operatie <4 weken	1
Eerder vastgestelde DVT	1
Alternatieve diagnose (die minstens even waarschijnlijk is als DVT)	-2

## 2.9 Waarde van een laboratoriumuitslag: kritisch verschil en referentiewaarden

Om de uitslag van een (POC-)laboratoriumuitslag op waarde te kunnen inschatten is kennis over de referentiewaarden en het kritische verschil nodig. De referentiewaarden, soms ook foutief als 'normaalwaarden' aangeduid, staan gewoonlijk in het patiëntrapport met laboratoriumuitslagen vermeld (El-Khoury et al, 2024). Referentiewaarden geven doorgaans het bereik van een laboratoriumtestuitslag aan, waarin 95 procent van de gezonde populatie voor die specifieke laboratoriumtest (leeftijd, geslacht, moment van de dag, et cetera) voldoet. Dus bij één op de twintig 'normale' gezonde personen valt de uitslag van een laboratoriumtest dus per definitie buiten het referentiewaardengebied. Daarom is het ook beter om over referentiewaarden en niet over normaalwaarden te spreken. Referentiewaarden, mits van toepassing op de met de patiënt overeenkomstige populatie, zijn bruikbaar bij het stellen van diagnoses en in situaties waarin er geen historische laboratoriumtestuitslagen van een specifieke patiënt beschikbaar zijn. Wanneer het echter belangrijk is om een patiënt in de tijd te volgen, is de waarde van de referentiewaarden beperkt. Referentiewaarden zijn namelijk gebaseerd op biologische variabiliteit tussen de individuen in een grote groep 'gezonde' mensen. Voor de monitoring van een individuele patiënt in de tijd is juist de biologische variatie van die specifieke persoon zelf van belang. Deze intra-individuele variabiliteit is doorgaans kleiner dan de variabiliteit tussen de personen in de grote groep 'gezonde' mensen.

Twee opeenvolgende laboratoriumtestuitslagen bij één en dezelfde patiënt kunnen verschillend zijn omdat de patiënt beter of juist zieker is geworden, maar het kan ook het gevolg zijn van natuurlijke schommelingen (dit wordt de biologische variatie genoemd) en van de meetonzekerheid (dit wordt de analytische variatie genoemd). Een verandering tussen twee opeenvolgende (POC-)laboratoriumtestuitslagen kan daarom pas met grote waarschijnlijkheid als 'echt medisch anders' worden beschouwd wanneer het verschil tussen die twee laboratoriumtestuitslagen groter is dan het zogenaamde 'kritisch verschil'. Het kritisch verschil is de minimale procentuele verandering tussen twee laboratoriumtestuitslagen waarbij het verschil daadwerkelijk statistisch significant is. Het kritisch verschil is voor elke laboratoriumtest anders en hangt vooral af van i) de intra-individuele biologische variatie  $CV_i$ , zeg maar de fysiologische schommeling van de testuitslag binnen één en dezelfde persoon en ii) de analytische variatie  $CV_a$ , zeg maar de meetonzekerheid bij het meten van de betreffende laboratoriumtest (Hilderink et al, 2016). Het kritisch verschil tussen twee laboratoriumtestuitslagen bij één en dezelfde persoon is hiermee eenvoudig te berekenen, omdat de intra-individuele biologische variatie  $CV_i$  voor veel laboratoriumtesten bekend en gepubliceerd zijn op [www.westgard.com/biodatabase1.html](http://www.westgard.com/biodatabase1.html) (Ricós et al, 2014). En de analytische variantie  $CV_a$  is op basis van de resultaten van de eigen metingen van de materialen voor de interne kwaliteitscontrole bij het laboratorium zelf bekend.

$$\text{Het kritische verschil} = \sqrt{2} \left( z\text{-score} \right) \sqrt{(CV_i)^2 + (CV_a)^2}$$

In deze formule vertegenwoordigt de 'z-score' het aantal standaarddeviaties en is daarmee een maat voor de gewenste waarschijnlijkheid op een echt verschil tussen twee laboratoriumuitslagen. Veel gebruikte z-scores zijn 1,96 en 2,58, die overeenkomen met een kans op een ten onrechte als echt kritisch verschil aanmerken van respectievelijk 5% ( $p < 0,05$ ) en 1% ( $p < 0,01$ ). Het kritisch verschil biedt hiermee een praktisch handvat bij de interpretatie van verschillen tussen opeenvolgende testuitslagen bij één en dezelfde patiënt, en daarmee ook bij de besluitvorming over het al dan niet aanpassen van het medisch behandelplan bij die patiënt.

Alvorens een laboratoriumtest uit te voeren is het daarom belangrijk te weten over welke analytische variatie CVa deze laboratoriumtest beschikt. Voor point of care testing is de analytische variatie CVa doorgaans groter dan voor dezelfde test uitgevoerd op analyseapparatuur in het TLA-georganiseerde centrale laboratorium. Een praktijkvoorbeeld hiervan is de meting van kreatinine, een biomarker voor de nierfunctie. De intra-individuele biologische variatie CVi voor kreatinine is met 6,0% (op [www.westgard.com/biodatabasel.htm](http://www.westgard.com/biodatabasel.htm)) bekend. De analytische variatie CVa van kreatinine (bij 150 uM) gemeten in het TLA-georganiseerde centrale laboratorium is bijvoorbeeld 2,4%. Het kritisch verschil kan dan worden berekend als:

$$\sqrt{2} \left( 1,96 \right) \sqrt{(6,0)^2 + (2,4)^2} = 2,77 \sqrt{36 + 5,8} = 2,77 * 6,5 = 18\% \text{ van } 150\mu\text{M kreatinine.}$$

Dus een kreatinine-uitslag kleiner dan 123 uM of groter dan 177 uM, gemeten na een eerdere kreatinine-uitslag van 150 uM bij diezelfde patiënt, is pas echt significant anders. De analytische variatie CVa van kreatinine (bij 150 uM) gemeten op een point of care testmeter is daarentegen bijvoorbeeld 5,9 %. Het kritisch verschil kan dan worden berekend als:

$$\sqrt{2} \left( 1,96 \right) \sqrt{(6,0)^2 + (5,9)^2} = 2,77 \sqrt{36 + 34,8} = 2,77 * 8,4 = 23\% \text{ van } 150\mu\text{M kreatinine.}$$

Dus een point of care kreatinine-uitslag kleiner dan 115 uM of groter dan 185 uM, gemeten na een eerdere point of care kreatinine-uitslag van 150 uM bij diezelfde patiënt is nu pas echt significant anders. Door deze grotere analytische variatie CVa van de point of care meting kan het discriminerend vermogen tussen twee laboratoriumtestuitslagen bij één en dezelfde persoon dus minder groot zijn. Wanneer de behandelend arts zich hier niet van bewust is, en de berekening van het kritisch verschil geen statistisch significant verschil laat zien, kan dit onbedoeld toch aanleiding zijn tot een foute of onnodige aanpassing van een medische behandeling.

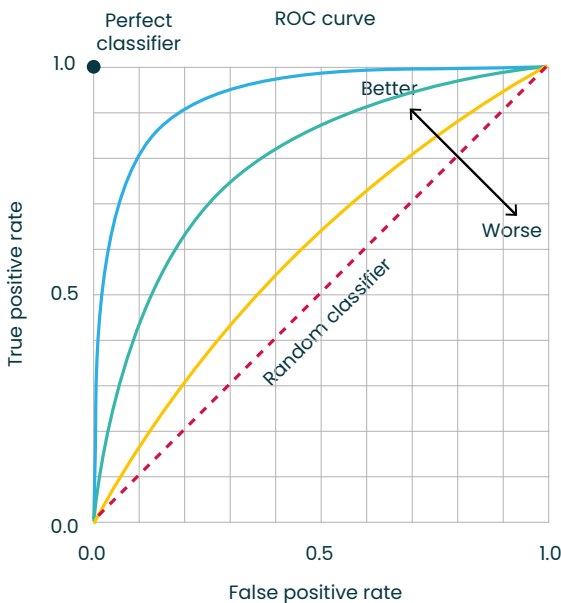
## 2.10 Sensitiviteit en specificiteit van een diagnostische laboratoriumtest

Wanneer een arts beslist om een diagnostische laboratoriumtest uit te (laten) voeren, is het uitgangspunt dat de test zowel diagnostische waarde als beleidsconsequenties moet hebben. Maar in de praktijk worden laboratoriumtesten ook om andere redenen aangevraagd, zoals gewoonte of tijdsdruk. En ook vragen patiënten steeds vaker om aanvullende diagnostiek (en eisen dat zelfs). De uitslagen van laboratoriumtesten kunnen echter ook fout zijn en niet de juiste uitslag weergeven. We spreken dan van ‘fout positieve’ of ‘fout negatieve’ resultaten, die vervolgens tot problemen (zoals onnodige zorgen voor de patiënt of vertraging in de diagnose en behandeling van ziekten) of erger kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om (POC-)laboratoriumtesten zo toe te passen dat de kans op fouten minimaal is. Patiënten moeten zich dan ook realiseren dat geen enkele laboratoriumtest perfect is en dat fouten kunnen optreden. Het is daarom essentieel dat de voordelen en beperkingen van diagnostische (POC-)laboratoriumtesten aan patiënten en zorgverleners worden uitgelegd, zodat patiënt en behandelaar samen weloverwogen beslissingen kunnen nemen (Van der Weijden & Van den Akker, 2001).

Voordat een diagnostische (POC-)laboratoriumtest in de patiëntenzorg wordt geïntroduceerd, voert een (ISO-geaccrediteerd) laboratorium altijd een validatie- of verificatiestudie uit naar de geschiktheid en juiste klinische toepasbaarheid van die laboratoriumtest binnen de beoogde diagnostische vraagstelling bij de patiënt. De geschiktheid van een laboratoriumtest om een ziekte aan te tonen dan wel uit te sluiten, wordt aangegeven met de sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit (‘positieve testuitslag bij ziekte’) geeft het percentage van de onderzochte personen aan die een positieve testuitslag hebben en de ziekte ook daadwerkelijk (volgens de goudenstandaard-methode) hebben. De specificiteit (‘negatieve testuitslag bij gezondheid’) is het percentage van de onderzochte personen die een negatieve testuitslag hebben en de ziekte ook daadwerkelijk (volgens de goudenstandaard-methode) niet hebben, en dus gezond zijn. De positieve voorspellende waarde is het percentage positieve testuitslagen dat daadwerkelijk waar positief is, terwijl de negatieve voorspellende waarde het percentage negatieve testuitslagen is dat daadwerkelijk waar negatief is. Voorspellende waarden zullen variëren, afhankelijk van de aanwezigheid (prevalentie) van de ziekte in de onderzochte populatie, zelfs als de sensitiviteit en specificiteit hetzelfde blijven. Tijdens de recente coronapandemie bleek dit thema met name relevant bij de inzet van de serologische point of care thuistesten op SARS-CoV-2 (COVID19). Wanneer een laboratoriumtest met 100 procent sensitiviteit en 99 procent specificiteit ingezet wordt om COVID19-infecties aan te tonen bij een prevalentie van ‘maar’ 1 procent, dan zal de positief voorspellende waarde van de thuistest maar 50 procent zijn. Dat wil dus zeggen dat de helft van de positieve testuitslagen een ‘fout positieve’ COVID19-uitslag betreft (McLawnon & Fitzgerald, 2021).

Wanneer een biomarker of diagnostische laboratoriumtest aan de hand van sensitiviteit en specificiteit wordt geëvalueerd, speelt de keuze van het afkappunt van de testuitslag een essentiële rol bij de uitkomst van die evaluatie. Het afkappunt

bepaalt bij welke waarde de laboratoriumtestuitslag afwijkend (verhoogd of verlaagd) is. Daarom is het verstandig om het hele bereik van sensitiviteits- en specificiteitswaarden bij verschillende afkappunten te berekenen. Dit bereik kan overzichtelijk worden weergegeven in een ROC-curve (waarbij ROC staat voor receiver operating characteristic), waarin sensitiviteit en specificiteit grafisch ten opzichte van elkaar zijn uitgezet (Figuur 2.10). Het oppervlak onder de ROC-curve (de area under the curve ofwel AUC) is een maat voor het discriminerend vermogen van een laboratoriumtest, onafhankelijk van de gekozen afkappunten. Met behulp van de AUC kunnen laboratoriumtesten op eenvoudige wijze met elkaar worden vergeleken (Steyerberg et al., 2012).



Figuur 2.10: Afbeelding van een ROC-curve (receiver operating characteristic), waarin sensitiviteit en specificiteit grafisch ten opzichte van elkaar zijn uitgezet. De y-as vermeldt de true positive rate, dit is de sensitiviteit ( $= TP / [TP + FN]$ , waarin TP = echt positief en FN = fout negatief). De x-as vermeldt de false positive rate, dit is 1-specificiteit, waarbij specificiteit ( $= TN / [TN + FP]$ , waarin TN = echt negatief en FP = fout positief). Het onderscheidend vermogen van de laboratoriumtest wordt beter, naarmate de area under the curve (AUC) groter wordt en de lijn dus verschuift naar het punt bij 'perfect classifier'. Bron figuur. Naveen (2022).



## 2.11 Impact van de IVDR en MDR op de beschikbaarheid van POCT

Nu ik alles over de valkuilen en interpretaties van point of care technologie heb besproken, rest nog een laatste bespreekpunt, namelijk het wetgevend kader waarbinnen point of care diagnostiek moet plaatsvinden. Medische hulpmiddelen en in-vitro diagnostica (IVD's) moeten namelijk voldoen aan strenge veiligheids- en prestatie-eisen. Dit is vastgelegd in Europese verordeningen. Sinds 26 mei 2021 is de *Verordening (EU) 2017/745 betreffende medische hulpmiddelen*, kortweg de Medical Device Regulation (MDR), van toepassing. En sinds 26 mei 2022 is de *Verordening (EU) 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek*, kortweg de In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR), van toepassing (Rijksoverheid, 2024). De MDR en IVDR zijn relevant voor zorgaanbieders, aangemelde instanties (notified bodies) en fabrikanten, importeurs en distributeurs van medische hulpmiddelen. De EU-verordeningen regelen een verbeterde patiëntveiligheid en klinische veiligheid van hulpmiddelen. Ook is deze wetgeving bedoeld om beter aan te sluiten bij technische innovaties en ontwikkelingen in de medische wetenschap. De MDR definieert een medisch hulpmiddel als een "instrument, apparaat, software, implantaat, reagens, materiaal of ander artikel dat door de fabrikant is bestemd om alleen of in combinatie te worden gebruikt bij de mens voor specifieke medische doeleinden: diagnose, preventie, monitoring, voorspelling, prognose, behandeling of verlichting van ziekte (...)".

De IVDR geldt voor alle laboratoria die IVD-medische hulpmiddelen produceren, ongeacht of deze klinisch chemisch of farmacologisch van aard zijn. In de IVDR staan aangescherpte eisen voor validatie- en prestatiestudies, die impact hebben op fabrikanten van IVD-producten. In bepaalde gevallen kunnen ziekenhuislaboratoria worden aangewezen als fabrikant, en dan moeten deze ook voldoen aan de eisen van de IVDR. Doordat sommige fabrikanten wellicht niet op tijd aan de nieuwe eisen kunnen voldoen, kunnen er mogelijk veranderingen plaatsvinden in de beschikbaarheid van bepaalde medische hulpmiddelen. Hiernaast kan het ook zijn dat fabrikanten gebruikers benaderen voor het verzamelen van de (onder de IVDR voor hen) verplichte gegevens over klinische prestaties van de IVD. Wanneer een laboratorium zelf een methode heeft ontwikkeld en hiervoor ook zelf eigen reagentia produceert, is ook hierop de IVDR van toepassing. Voor zorginstellingen gelden wel minder strenge voorwaarden dan voor commerciële fabrikanten, mits aan een aantal voorwaarden wordt voldaan, zoals dat er geen gelijkwaardig commercieel product op de markt beschikbaar mag zijn.

Wanneer IVD-producten niet voor de patiëntdiagnostiek worden gebruikt, maar alleen voor onderzoeksdoeleinden, geldt de IVDR niet. Het komt in de praktijk echter voor dat dergelijke onderzoeksproducten toch worden gebruikt of worden doorontwikkeld tot een in de praktijk toepasbaar product. Op dat moment vallen deze producten onder de definitie van medisch hulpmiddel en moeten ze wel ontwikkeld en geproduceerd worden volgens de IVDR.

De IVDR brengt een duidelijke verzwaring van de eisen voor validatie (of 'validering' in de bewoording van de regeling) met zich mee. Kort gezegd moeten fabrikanten, waaronder dan ook expliciet (ziekenhuis)laboratoria die hun eigen reagentia produceren, veel meer gegevens aanleveren om te waarborgen dat het product werkzaam en veilig is. De mate van validatie is afhankelijk van de risico-indeling van het product. Waar voorheen fabrikanten nog aan zelf-certificering mochten doen, moet de certificering nu in de meeste gevallen door een notified body gebeuren. Wanneer analyse- of point of care apparatuur voor specifiek medische doeleinden is ontwikkeld en als zodanig op de markt wordt gebracht, is het een IVD-hulpmiddel in de zin van de IVDR. Fabrikanten die deze apparaten op de markt willen houden, moeten deze laten hercertificeren door een notified body. De IVDR schrijft voor op welke wijze fabrikanten moeten aantonen dat hun product zowel analytisch als klinisch naar behoren presteert. Met de validatie door de fabrikant wordt aangetoond dat het product wetenschappelijk onderbouwd is en analytisch doet wat het behoort te doen. Het is aan de eindgebruiker om te verifiëren (en zo nodig te valideren) dat het product ook in de daar heersende omstandigheden functioneert.

Samenvattend zal het duidelijk zijn dat het voldoen aan deze MDR- en IVDR-wetgeving tijdrovend en kostbaar is en daarmee een belangrijke rol speelt in de (toekomstige) beschikbaarheid van point of care technologie voor diagnostiek. Ook voor onderwijsinstellingen die zelf IVDR- en MDR-toepassingen ontwikkelen, is het van belang hier bekend mee te zijn, interne procedures te ontwikkelen en tijdens het onderzoekstraject van die toepassingen hiermee al rekening te houden.





# Innovaties in de laboratoriumtechnologie: de kraamkamer voor point of care testing?

In hoofdstuk 2 heb ik concrete en praktische toepassingen van point of care technologie besproken. In dit hoofdstuk worden enkele belangrijke innovatieve ontwikkelingen in de laboratoriumtechnologie besproken, die de weg naar point of care testing nog niet hebben gevonden, maar die potentie wel degelijk hebben. Momenteel lijkt een 'technologierevolutie' gaande binnen de wetenschap en (medische) laboratoriumdiagnostiek, waarbij de mogelijkheden eindeloos lijken. Door de steeds verder verbeterde technieken te combineren, door miniaturisatie (lab-on-a-chip) en door kennis over hoe grote datasets met computers en kunstmatige intelligentie begrijpelijk en inzichtelijk kunnen worden gemaakt, ontstaan ongekende mogelijkheden voor nieuwe toepassingen in de gezondheidstechnologie. Vanwege deze potentie wordt in nationale beleidsstukken en subsidietrajecten vaak gesproken over 'sleuteltechnologieën', als belangrijk technologieën om in de nabije toekomst op te concentreren en deze verder te ontwikkelen en voor de praktijk toepasbaar te maken. Diverse van deze sleuteltechnologieën zijn ook belangrijk als het gaat om de ontwikkeling van nieuwe point of care toepassingen. Hun oorsprong ligt vaak in de technologie in het medisch laboratorium, dat zo als het ware de kraamkamer van nieuwe point of care toepassingen is.

## 3.1 Met flowcytometrie kleuren op cellulair niveau

Flowcytometrie is een techniek waarmee het mogelijk is cellen één voor één in een capillair meetkanaal met laserlicht aan te stralen en door te meten. Door gebruik te maken van verschillende 'kleuren' aan lasers en geavanceerde optiek en filters, kan per cel die het meetkanaal passeert, de lichtintensiteit van de diverse kleurstoffen (fluoroforen) op die cel gemeten worden. Door deze fluoroforen aan bijvoorbeeld antilichamen of moleculen met specifieke bindingskarakteristieken te bevestigen, is het mogelijk om cellen van een specifieke kleurmarker te voorzien. Door vervolgens met flowcytometrie de mate van deze kleuring te meten, kan elke individuele cel op meerdere eigenschappen worden gekarakteriseerd. Op deze manier kunnen niet alleen verschillende celtypen (bijvoorbeeld granulocyt en lymfocyt) van elkaar worden

onderscheiden, maar ook de verschillende ontwikkelings- en activatiestadia binnen hetzelfde celtype. En er kan zelfs met intracellulaire kleuringen in de cel zelf worden gekeken. Een voorbeeld van dit laatste is het meten van de mate van DNA-fragmentatie in zaadcellen. DNA-fragmentatie in de zaadcellen kan de ontwikkeling van embryo's, innesteling en zwangerschappen beïnvloeden en dit kan in sommige gevallen een uitblijvende zwangerschap en onvruchtbaarheid verklaren. Het meten van de DNA-fragmentatie in sperma kan daarmee een belangrijke aanvulling zijn in het onderzoek naar mannelijke onvruchtbaarheid, en zo een veelbelovende biomarker in de andrologie, de mannelijke voortplantingsbiologie (World Health Organization, 2021). Fragmentatie van sperma-DNA is met flowcytometrie te meten door gebruik te maken van specifieke aan DNA bindende kleurstoffen. Door nu bij elke zaadcel zowel de intensiteit aan rode kleur als maat voor DNA-beschadiging, en de intensiteit aan groene kleur als maat voor al het aanwezige DNA te meten, kan de DNA-fragmentatie bij sperma worden vastgesteld (Muratori et al., 2009; Yan et al., 2022; Punjabi et al., 2023). Dit voorbeeld laat zien dat door het combineren van verschillende technieken, zoals hier flowcytometrie en DNA-bindende kleurstoffen, nieuwe technologische toepassingen ontstaan. Zoals later in dit hoofdstuk wordt beschreven, is het met beeldtechnieken overigens ook al mogelijk om met gebruik van een smartwatch point of care zelf zaadcellen in sperma te meten (zie paragraaf 3.3 'Met microfluidica van lab-on-a-chip naar brain-on-a-chip'). Op de toepassing van kleurstoffen hierbij is het nog even wachten.

### 3.2 Kunstmatige intelligentie en machine learning

Kunstmatige intelligentie, in het Engels beter bekend als artificial intelligence (AI), is een verzamelbegrip dat de ontwikkeling van computersystemen omvat, die taken kunnen uitvoeren waarvoor normaal gesproken menselijke intelligentie nodig is. Het gaat dan om intelligentie zoals het begrijpen van menselijke taal, het herkennen van beelden, het nemen van beslissingen en het oplossen van problemen. Kunstmatige intelligentie maakt gebruik van algoritmes. Een algoritme is een wiskundig concept dat bestaat uit een verzameling complexe en doorgaans niet-transparante instructies die een computer toepast op een complexe dataset om hiermee een vraagstelling op te lossen. Met hoe meer informatie ('big data') het computersysteem wordt gevoed, des te nauwkeuriger is de uitkomst van het algoritme.

Dit probleemoplossend en inzichtverruimend vermogen maakt dat kunstmatige intelligentie een niet meer weg te denken bijdrage levert aan de huidige medische technologie. Die bijdrage ligt grofweg op twee domeinen. Het eerste domein waar kunstmatige intelligentie een belangrijke bijdrage levert in de medische technologie, is het beoordelen van testresultaten voor het stellen van diagnoses. Radiologen beoordelen medische beelden visueel (op het oog) om ziektes te detecteren en te karakteriseren. Met kunstmatige intelligentie zijn algoritmes ontwikkeld die bijzonder

effectief zijn in het herkennen en interpreteren van complexe beelden en die daardoor snellere en nauwkeurigere diagnoses kunnen genereren dan menselijke artsen. Het tweede domein waar kunstmatige intelligentie bijdraagt, is 'datamining' van klinische gegevens. Datamining is het identificeren van reproduceerbare patronen in grote gegevenssets. Dit kent verschillende mogelijke toepassingen in de gezondheidszorg, variërend van het extraheren van relevante informatie uit elektronische patiëntendossiers (zie ook een van de voorbeeldprojecten in paragraaf 6.3, waarin dit wordt toegepast) tot het voorspellen van ziekten voordat deze zich voordoen en het aanbevelen van behandelingen op maat op basis van zeer gedetailleerde klinische informatie (Dranove & Garthwaite, 2022; Bootsma et al., 2023).

Machine learning is de vorm van kunstmatige intelligentie die gebruik maakt van computerprogramma's die toegang hebben tot data en deze data gebruiken om zelf te leren. Bij machine learning kan de computer (machine) steeds complexere taken uitvoeren door gebruik te maken van algoritmen die autonome beslissingen nemen en voorspellingen doen op basis van interactie met trainingsdata.

Ook binnen de medische laboratoriumdiagnostiek en -technologie neemt de toepassing van kunstmatige intelligentie steeds verder toe. Zo wordt kunstmatige intelligentie gebruikt om routinematige laboratoriumtaken te automatiseren, zoals het analyseren van bloedmonsters, het identificeren van pathogenen en het sorteren van monsters. Maar het kan ook worden ingezet om de kwaliteitscontrole in laboratoria te verbeteren, waardoor enerzijds nauwkeurigheid en consistentie worden gewaarborgd en anderzijds de efficiëntie wordt verhoogd en het aantal menselijke fouten verminderd. Algoritmen worden ingezet om patronen en afwijkingen in laboratoriumgegevens te identificeren, die kunnen wijzen op ziekte. Dit kan helpen bij vroegtijdige detectie en preventie van aandoeningen. In de medische beeldvorming wordt kunstmatige intelligentie ingezet om röntgenfoto's, MRI-scans, CT-scans en andere beelden te analyseren en afwijkingen te identificeren. Kunstmatige intelligentie wordt ingezet om erfelijkheidsgegevens in het genoom te analyseren en te interpreteren, wat kan helpen bij het identificeren van genetische oorzaken van ziekten en het ontwikkelen van gepersonaliseerde behandelplannen.

Toepassingen met kunstmatige intelligentie kunnen zorgprofessionals voorzien van beslissingsondersteuning, waarbij de software voorstellen doet voor de juiste diagnostische tests en interpretatie van resultaten of helpt bij het nemen van beslissingen over de behandeling en zorg op basis van individuele behoeften. Ook kan kunstmatige intelligentie worden ingezet om trends en voorspellingen te genereren op basis van historische laboratoriumgegevens. Dit kan helpen bij het plannen van de dienstverlening van gezondheidszorg en bij het voorspellen van epidemieën.

In de gezondheidszorg worden steeds meer data verzameld waarmee kunstmatige intelligentie getraind en toegepast kan worden. Zo gebruikt de computersoftware in hematologie(bloed)analyzers in medische laboratoria al langere tijd slimme algoritmes, bijvoorbeeld om te bepalen of een witte bloedcel een lymfocyt is (wat bij een virale infectie past) of een neutrofiële granulocyt (wat bij een bacteriële infectie past). Echter een algoritme dat is getraind in het ene ziekenhuis, is niet automatisch en vanzelfsprekend toe te passen in een ander ziekenhuis. Eerst moet goed onderzocht worden of het gebruikt kan worden in een andere context dan waar het in getraind is. Om deze uitwisselbaarheid van toepassingen met kunstmatige intelligentie effectief voor elkaar te krijgen, is het universeel gebruik van data-uitwisselingsstandaarden, zoals de FHIR-standaard (waarbij FHIR staat voor fast healthcare interoperability resources), steeds belangrijker. Alleen wanneer de data gestandaardiseerd zijn en kwalitatief hoogwaardig, dan is ondersteuning door kunstmatige intelligentie mogelijk. Een uitdaging daarbij is de grote variantie die in de huidige data tussen zorginstellingen bestaat, zoals die zijn vastgelegd in elektronische patiëntendossiers en laboratorium-informatiesystemen (denk bijvoorbeeld aan het gebruik van referentiewaarden, die tussen laboratoria kunnen verschillen). Ten slotte is het ook een uitdaging om toepassingen met kunstmatige intelligentie verantwoord binnen de zorg te gebruiken en te implementeren (Jongsma et al., 2023). Dit is een gezamenlijke opgave voor de technologen (ontwikkelaars) enerzijds en de zorgmedewerkers en patiënten (gebruikers) anderzijds.

Onderzoekers en ontwikkelaars maken steeds vaker digitale gezondheidstoepassingen, zoals apps, modules in het elektronisch patiëntendossier of andere software op basis van algoritmes of beslisregels. Om onderzoekers en ontwikkelaars in het traject van ontwikkeling tot opschaling van waardevolle toepassingen te helpen, zijn diverse hulpmiddelen beschikbaar. Zo heeft de IFCC (de internationale federatie van klinisch chemici) praktische aanbevelingen gepubliceerd voor machine learning in de laboratoriumgeneeskunde, waarbij op het belang van validiteit en reproduceerbaarheid in de fases van modelontwikkeling, probleemformulering en implementatie wordt ingegaan (Master et al., 2023). Daarnaast heeft het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het 'Hulpmiddel handelingsruimte' (2021) uitgebracht, dat het innovatieproces op vijf domeinen (waarde, toepassing, ethiek, techniek en verantwoordelijkheid) ondersteunt.

Bij het gebruik van toepassingen met kunstmatige intelligentie dient het uitgangspunt te zijn dat deze altijd een aanvullende rol in de medische besluitvorming speelt en niet een vervangende rol. Wanneer de implementatie van toepassingen met kunstmatige intelligentie succesvol is, kan dit de zorg efficiënter en veiliger maken, mits hierbij aandacht is voor standaardisering van gegevens, klinische validatie van de toepassingen, zorgvuldige evaluatie van het implementatieproces en voor de ethische en juridische kaders. Alleen dan draagt kunstmatige intelligentie bij aan het efficiënter



en veiliger maken van de zorg. Ook is de toepassing van kunstmatige intelligentie in het domein van de point of care technologie niet meer weg te denken, waarover later meer bij mHealth.

### 3.3 Met microfluidica van lab-on-a-chip naar brain-on-a-chip

Naast het kunnen 'aankleuren' en meten van individuele cellen en het combineren van point of care toepassingen met kunstmatige intelligentie, is een derde innovatieve ontwikkeling het steeds kleiner maken (miniaturiseren) van de meetsystemen: het lab-on-a-chip. De zogenaamde lab-on-a-chiptechnologie en microfluidica richten zich op het ontwerp, de ontwikkeling en het gebruik van miniatuur-laboratoriumsystemen die op microschaal werken. Deze lab-on-a-chipsystemen maken gebruik van microfluidica, dat zijn microkanalen waarin zeer kleine vloeistofvolumes (van pico- tot nanoliters) worden gemanipuleerd en geanalyseerd. De voordelen van het toepassen van microfluidica zijn de lagere kosten, snellere reactietijden, minimalisering van afval en de mogelijkheid om zeldzame of kostbare monsters te analyseren met kleine hoeveelheden reagentia. Met microfluidica is het mogelijk om de diverse laboratoriumfuncties zoals monsterbereiding, scheiding, reacties en detectie op chipformaat samen te brengen: het lab-on-a-chip.

Door het kleine formaat van een lab-on-a-chip is deze bij uitstek geschikt als point of care technologie. Door bestaande elektronische, magnetische en optische methoden en technieken met microfluidica op het lab-on-a-chip te combineren, ontstaat een nieuw potentieel aan innovatieve mogelijkheden voor de ontwikkeling van een breed scala aan biologische en medische toepassingsmogelijkheden op het gebied van de point of care technologie. Door microfluidica in een wegwerp-apparaatje-on-a-chip te combineren met de camerafunctie van de smartphone, wisten Kanakasabapathy et al. (2017) de concentratie en motiliteit van zaadcellen in sperma te meten, en hadden zo een handzaam point of care testmeter voor onderzoek naar mannelijke (on)vruchtbaarheid.

In de allergiediagnostiek wordt de lab-on-a-chiptechnologie bijvoorbeeld ook toegepast om in één analyserun een honderdtal verschillende allergenen (dit zijn de stofjes waar mensen allergisch voor kunnen zijn) tegelijkertijd te meten. Door ontwikkelingen in de moleculaire allergologie is het mogelijk om echte allergieën te onderscheiden van kruisreacties, specifieke allergenen-immunotherapie aan te bieden en aan te geven of een voedselallergie voor bijvoorbeeld pinda levensbedreigend is of niet. Door deze talloze (moleculaire) allergenen te verwerken in één lab-on-a-chip, kan in één keer een uitgebreid, multiparameter-allergieprofiel van een individuele patiënt worden vastgesteld, waarmee een gepersonaliseerd allergiebehandelplan kan worden gemaakt (Lis & Bartuzi, 2023). Ook hier dus weer een combinatie van technieken die in een nieuwe innovatieve point of care toepassing resulteren.

De toepassing van microfluidica en lab-on-a-chiptechnologie is ook succesvol gebleken in het, sneller dan met de gangbare methodes, identificeren en analyseren van bacteriële micro-organismen in urine (Ning et al., 2020). Nu worden bacteriën nog op voedingsbodems gekweekt om de antimicrobiële gevoeligheid voor medicijnen (antibiotica) vast te stellen. Bij een normale groei- en delingssnelheid van bacteriën is een 'overnachtse kweek' nodig om een kolonie van  $10^7$  bacteriën te kunnen aflezen. Door toepassing van microfluidica op een lab-on-a-chip worden de bacteriën in de urine over nanokanaaltjes verdeeld. Het nanokanaal met een diameter van minder dan 100 nanometer (= 0,0001 millimeter) wordt in de lab-on-a-chiptechnologie toegepast vanwege zijn handige en efficiënte eigenschappen om vloeistoffen te transporteren. Zo blijft ook slechts één bacterie, of een zeer beperkt aantal bacteriën, gevangen in elk nanokanaal, doordat de stroming door het nanokanaal gedeeltelijk wordt geblokkeerd wanneer het een bacterie heeft gevangen. Na deze laadstap wordt de monsterstroom vervangen door de toevoer van een groeimedium. Aangezien de breedte van het nanokanaal slechts plaats biedt aan één bacterie, leidt celdeling tot de vorming van een 'kralenketting' van bacteriën, die in een rechte lijn uiteindelijk het gehele nanokanaal vullen. Door te variëren in de concentraties antibiotica en groeimedium in de diverse nanokanalen, zullen bacteriën die gevoelig zijn voor het antibioticum geen groei in het nanokanaal laten zien, terwijl de resistente bacteriën zich wel zullen vermenigvuldigen en zo het nanokanaal vullen. De mate waarin de nanokanalen worden gevuld, wordt bepaald door de mate van resistentie van de bacteriën tegen het antibioticum. Door van deze lab-on-a-chip elke dertig seconden met een fasecontract-microscoop alle duizenden nanokanalen optisch door te meten, kan de bacteriële celgroei in die nanokanalen real-time inzichtelijk worden gemaakt en uiteindelijk (na data-analyse) de identiteit van de bacteriële micro-organismen in de urine worden vastgesteld. Door microfluidica op een lab-on-a-chip point of care toe te passen, kan sneller dan gebruikelijk een urineweginfectie worden gediagnostiseerd en dus ook eerder met passende antibiotica worden behandeld, waardoor verdere ziektelast bij de patiënt wordt voorkomen.

Het lab-on-a-chipmodel is ook toepasbaar gebleken voor onderzoek met menselijk epileptisch hersenmateriaal: brain-on-a-chip (Hu et al., 2023). Door een biopt van menselijke epileptische hersenen te plaatsen op een laag van zenuwcellen die op een chip met 120 elektroden waren gekweekt, kon gedurende zes dagen de spontane elektrofysiologische activiteit van de zieke menselijke hersenen in het biopt worden geregistreerd. Dus zelfs in het onderzoek naar hoe de menselijke hersenen werken, vormt het lab-on-a-chip (als brain-on-a-chip) een nieuw model om, zonder inzet en gebruik van dierproeven, nieuwe behandelingen en geneesmiddelen te testen. De combinatie van lab-on-a-chip en microfluidica vormt hiermee een veelbelovende nieuwe richting binnen de point of care technologie. Maar er is nog meer te combineren.

### 3.4 mHealth: waar het mobieltje, kunstmatige intelligentie en microfluidica-technologie samenkomen

Door de mobiele rekenkracht van smartphones te combineren met microfluidica-technologie is mHealth (mobile health) ontstaan. De World Health Organization definieert mHealth als het op smartphones gebaseerde mobiele gezondheidsplatform. mHealth is daarmee dus de tak van point of care technologie waarin microfluidische vloeistofstromen, optische detectie en analyse door kunstmatige intelligentie worden gecombineerd (Wang et al., 2023). Een ideaal mHealth-platform bestaat uit drie onderdelen, te weten een microfluidica-lab-on-a-chip, een mobiele machine (smartphone) en computerintelligentie (kunstmatige intelligentie). De microfluidica-chip voert de test uit met het monstermateriaal. Het testsignaal wordt door het mobiele apparaat opgevangen en verwerkt met de op de smartphone geïnstalleerde software; vaak dienen de toegepaste computeralgoritmes voor het toonbaar en relevant maken van het meetsignaal. Ten slotte worden de data naar de ICT-server in de virtuele cloud gestuurd om daar opgeslagen en verder geanalyseerd te worden met computerintelligentie. Op dit moment wordt de bruikbaarheid van mHealth met name bepaald door de kwaliteit van de beeldvorming. Maar door softwarematige bewerking van de ruwe 'onbruikbare' beelddata met behulp van algoritmes met beeldherkenning en andere beeldverbeterende kwaliteiten, worden er toch 'bruikbare' beeldanalyses verkregen die in de point of care technologie goed toepasbaar zijn.

### 3.5 Metabolomics als toekomstige point of care testtoepassing?

Een andere nieuwe technologie is metabolomics, waarin bestaande scheidings- en detectietechnieken met elkaar worden gecombineerd en nieuwe, veelbelovende mogelijkheden ontstaan. Metabolomics is het veld waarin onderzoekers op zoek zijn naar 'metabole' veranderingen, dus bijzonderheden in de stofwisseling, die geassocieerd kunnen worden met chemische, biologische, fysiologische (gezonde) of pathologische (ziekte betreffende) processen. De analytische technologieën die bij metabolomics worden ingezet zijn vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS), gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS) en in toenemende mate ook kernmagnetische resonantiespectroscopie (nucleaire magnetische resonantie ofwel NMR) (Wishart et al., 2022). Bij metabolomics worden systematisch alle kleine moleculen, de metabolieten, gemeten die in het lichaamsmateriaal (zoals in bloed) aanwezig zijn. Deze metabolomics-aanpak kan op twee manieren worden uitgevoerd. De eerste manier is gericht kijken naar een beperkt panel van bekende metabolieten. De tweede manier is niet-gericht kijken naar alle aanwezige metabolieten (untargeted of ongerichte metabolomics), met als doel om zoveel mogelijk metabolieten in een biologisch monster te meten, wat resulteert in een metabolische vingerafdruk die een biochemisch fenotype vertegenwoordigt. Deze aanpak met untargeted metabolomic wordt bijvoorbeeld al succesvol ingezet bij de diagnostische screening van individuele

patiënten bij wie een erfelijke stofwisselingsziekte wordt vermoed (Coene et al., 2018; Hoegen et al., 2021). De ontwikkelingen in deze gecombineerde scheidings- en detectietechnieken resulteren al in steeds kleinere en handzamere analyseplatforms en -apparatuur, waarvan verwacht mag worden dat deze in de toekomst ook als point of care technologie beschikbaar zullen zijn (Castelli et al., 2021).

### 3.6 Ademgasanalyse

Ik herinner mij dat we toen ik nog een kind was, 's avonds op weg naar huis een alcoholcontrole van de politie passeerden. Omdat mijn vader het interessant vond om zelf ook eens te 'mogen blazen', reed hij zelfs een blokje om en reed nogmaals langs de point of care controlepost. Bij de derde passage werd hij 'eindelijk' aangehouden en mocht hij alsnog blazen. Geen alcohol aantoonbaar met het point of care blaasinstrument, maar wel een bekeuring voor het niet-dragen van de veiligheids-gordels. Het kan verkeren.

Behalve voor de alcoholmeting wordt de analyse van ademgas ook in de medische diagnostiek toegepast, bijvoorbeeld bij de vraag of sprake is van bacteriële overgroei in de darmen of het al dan niet kunnen verdragen van melkproducten. Door het geprotocolleerd meten van waterstof in ademgas na het nuttigen van een vaste hoeveelheid glucose of melksuiker (lactose) kan meer duidelijkheid worden verkregen over de aan- of afwezigheid van bacteriële overgroei of lactose-intolerantie als oorzaak van de buikpijn. Voor lactose-intolerantie is overigens ook een moleculair-genetische test beschikbaar, waarmee de primair volwassen vorm van wat 'lactase-gen-persistentie-polymorfisme' heet, is aan te tonen (Hens et al., 2009; Hens & Haanappel, 2016; Robles & Priefer, 2020; Stouten et al., 2023).

Het toepassen van een ademgasanalyse, zeker als het om onderzoek naar onderbouwing van voedselinterventies als bij intolerantie voor lactose (melksuiker) of fructose (fruitsuiker) gaat, krijgt ook kritiek (Mujagic et al., 2023). Een eerste kritiekpunt is dat deze ademgastesten op de activiteit van waterstofproducerende micro-organismen berusten, maar de aanwezigheid en samenstelling hiervan van persoon tot persoon verschilt. Een tweede kritiekpunt is dat de uitkomsten van ademtesten beïnvloed worden door de darmpassagetijd, die ook variabel kan zijn. Het, nog belangrijker, derde kritiekpunt is het feit dat er bij alle intoleranties sprake is van een dosis-effectrelatie. Bij dieetaanpassingen moet de grens van voedselinname waarbij klachten optreden, in acht genomen worden. Ademtesten houden daar geen rekening mee. Desondanks leert de praktijk dat waterstofademtesten wel degelijk relevante medische diagnostisch meerwaarde opleveren, mits deze gestandaardiseerd zijn uitgevoerd, met meerdere meetpunten over de tijd, waarbij ook de glucosegehalten in het bloed en ook de genetische 'lactase-gen-persistentie-polymorfisme'-testuitslag worden meegenomen. Binnen het standaardiseren van de waterstofademtest heeft Btissame

Abbebe, student Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek aan Hogeschool Rotterdam, onderzoek gedaan naar het belang van tandenpoetsen voorafgaand aan de waterstofademtest en naar de juiste blaastechniek. Het bleek dat de pepermunt-smaak van de tandpasta de waterstofgasmetering niet stoort (alcohol overigens wel), maar dat het poetsen van de tanden voorkomt dat bacteriën in de mondholte de meting van waterstofgas beïnvloeden. Met die wetenschap konden de resultaten van de ademtest worden verbeterd. Voor de blaastechniek werd een verhelderende instructie opgesteld.

Naast waterstofgas komen bij de mens ook andere vluchtige stoffen in uitademingslucht vrij. Interessant wordt het als de stofwisseling van een patiënt door een ontsteking (infectie) of kanker (maligniteit) is veranderd en daardoor moleculen en stoffen in de ademlucht uitscheidt, die bij gezonde personen niet aanwezig zijn. De samenstelling van vluchtige stoffen (ook wel aangeduid als 'vluchtige organische verbindingen', in het Engels 'volatile organic compounds' ofwel VOC's), afkomstig van een patiënt, kan daarmee kenmerkend zijn voor de aanwezigheid van een ziekte. Van daartoe getrainde honden is bekend dat zij ziekten aan hun geur kunnen herkennen (zoals ze ook drugs kunnen herkennen in containers in de Rotterdamse haven of bij passagiers op een luchthaven) (Bomers & Smulders, 2015). Naast getrainde honden en andere dieren is inmiddels ook een grote verscheidenheid aan zogenoemde 'elektronische neuzen' ('e-noses') beschikbaar. Deze point of care 'elektronische neuzen' kunnen ziekte-specifieke geurprofielen in vluchtige stoffen herkennen. Klassieke elektronische neuzen gebruiken meervoudige chemische sensoren, elk met een specifieke affiniteit voor bepaalde moleculen. Welke combinatie van sensoren wordt ingezet, wordt bepaald door de samenstelling van VOC's in de geanalyseerde lucht. Uitgeademde adem is daarmee een intrigerende bron van potentiële biomarkers voor de aanwezigheid of activiteit van ziekte. Inmiddels is het op deze manier al mogelijk om kanker, infectieziekten maar ook stofwisselingsaandoeningen zoals diabetes (ketonen), levercirrose (zwavelhoudende stoffen) en astma in ademgassen te herkennen (Mazonne et al., 2012; Bijland et al., 2013; Kort et al., 2018; Broza et al., 2019; Güntner et al., 2019; Kort et al., 2020; Landini et al., 2022; Min et al., 2023). De uitdaging is om de point of care ademgasanalyse verder in de medische praktijk te implementeren en te valideren. Hierbij is ook een methode nodig om het ademgas van de patiënt betrouwbaar naar de (point of care) analyseapparatuur te kunnen vervoeren, wanneer het ademgas niet direct point of care bij de patiënt zelf gemeten kan worden.

### 3.7 Moleculairbiologische technologie, van PCR naar NGS: gereedschapskist voor POCT?

In dit hoofdstuk waarin ik diverse belangrijke laboratoriumtechnologieën bespreek die grote potentie hebben om tot innovaties in point of care testing te resulteren, kan de moleculairbiologische technologie niet achterwege blijven. In 1953 ontketenden James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin en Maurice Wilkins een technologische revolutie met de ontdekking van de dubbelstrengs-DNA-structuur (DNA staat voor desoxyribonucleic acid, in het Nederlands desoxyribonucleïnezuur) als drager van de genetische code van levende organismen. Sinds die ontdekking heeft de moleculaire biologie zich tot een zelfstandige en niet meer weg te denken laboratoriumprofessie ontwikkeld. De gereedschapskist van de moleculair bioloog groeit nog steeds en heeft soms meer weg van een goocheldoos. Aanvankelijk werden vooral restrictie-enzymen gebruikt om DNA in kleinere stukken restrictiefragmentlengtepolymorfisme (RFLP) te knippen om zo de verschillen tussen fragmentlengteprofielen van individuen te kunnen bestuderen. En ook de radioactieve labeling van DNA heeft inmiddels plaatsgemaakt voor talloze verschillende kleurstoffen, de fluoroforen. En ook RFLP is verdrongen, door de polymerasekettingreactie (in het Engels polymerase chain reaction ofwel PCR), een techniek die wordt gebruikt om DNA in de reageerbuis te vermenigvuldigen.

#### 3.7.1 PCR en LAMP-PCR

De PCR-techniek wordt onder andere toegepast om met fluoroforen veranderingen ofwel mutaties/varianten (single nucleotide polymorfismes ofwel SNP's) in de DNA-volgorde (sequentie) vast te stellen, die op een onderliggende genetische ziekte of aandoening kunnen wijzen. De PCR-techniek wordt ook gebruikt als voorbereidende stap bij het zogeheten DNA-sequencing, het vaststellen van de exacte volgorde waarin de verschillende nucleotiden (A, G, T, C) in de DNA-keten aan elkaar vastzitten en daarmee de genetische code definiëren. Drie nucleotiden vormen samen één triplet oftewel codon, dat codeert voor één aminozuurbouwsteen in het eiwit. Om de specificiteit en sensitiviteit van de PCR-techniek verder te verbeteren zijn diverse modificaties en varianten op de PCR-techniek geïntroduceerd met fluorescente probes (uniek bindende stukken DNA voorzien van een kleurstof) voor real-time detectie van de amplificatiereactie, de competitieve PCR-techniek (waarbij primers onderling bij hybridisatie concurreren), de touchdown-PCR-techniek (waarbij de annealingstemperatuur bij elke PCR-cyclus iets afneemt om zo de specificiteit van het amplicon te verhogen), de nested PCR-techniek en multiplex-PCR-techniek. In de nested PCR-techniek worden twee sets primers gebruikt in twee opeenvolgende PCR-runs, waarbij de tweede set bedoeld is om een secundair doelwit binnen het product van de eerste run te versterken. Bij de multiplex-PCR-techniek worden meerdere sets van primers gebruikt om gelijktijdig meerdere basenvolgorde in het doel-DNA aan te tonen, en is het mogelijk om meerdere genetische mutaties in één enkele PCR te analyseren, waardoor tijd en reagentia worden bespaard in vergelijking met het uitvoeren van afzonderlijke PCR-reacties voor elke mutatie afzonderlijk.

Een isotherme variant van de PCR-techniek is de LAMP-techniek (waarbij LAMP staat voor loop-mediated isothermal amplification). De LAMP-PCR-techniek vindt plaats bij een constante temperatuur, meestal rond 60-65 graden Celsius, wat betekent dat er geen complexe thermische cycli nodig zijn zoals bij de conventionele PCR-techniek. Dit maakt de LAMP-PCR-techniek eenvoudiger en sneller. De LAMP-PCR-techniek maakt gebruik van meerdere primerparen om specifieke sequenties te herkennen, wat de kans op niet-specifieke amplificatie vermindert. Hierdoor kunnen zelfs unieke doel-DNA-fragmenten in complexe monsters specifiek worden gedetecteerd. Het gebruikte DNA-polymerase-enzym bezit het vermogen om de dubbelstrengs-DNA-ketens open te breken, te binden en enzymatisch actief te zijn. De LAMP-PCR-techniek is snel, en vanwege de isothermische aard en de mogelijkheid om resultaten visueel te interpreteren (bijvoorbeeld met kleurveranderingen), uitermate geschikt als point of care testtoepassing (Garg, et al., 2022; Das et al., 2022).

### **3.7.2 Next generation sequencing**

Bij een aandoening waarbij slechts één nucleotide in het DNA-gen is veranderd kan met de PCR-techniek nog prima die ene mutatie/variant in het DNA-gen worden aangetoond. Bij een aandoening, waarbij meerdere mutaties in het DNA-gen aanwezig zijn, is dat niet meer het geval en zal uitgeweken moeten worden naar DNA-sequencing als techniek om de gehele basevolgorde van het DNA vast te stellen. Inmiddels is de volledige DNA-volgorde van de menselijke genoom bekend en zijn ook de DNA-sequencingtechnieken om de DNA-volgorde vast te stellen, sterk verbeterd (Bentley et al., 2008). Next generation sequencing (NGS) is momenteel de opkomende standaardtechnologie voor het op grote schaal en snel bepalen van de basevolgorde van DNA-ketens. NGS biedt vele voordelen ten opzichte van de oudere Sanger-sequencingtechnologie, waaronder hogere doorvoersnelheden, lagere kosten per basenpaar en de mogelijkheid om miljoenen sequenties tegelijk te genereren (Shokralla et al., 2015). NGS kan worden toegepast als whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) en targeted gene sequencing (TGS). Bij TGS wordt de DNA-sequentie van een vooraf vastgesteld, beperkt gedeelte van het genoom vastgesteld. Het exoom omvat alle exonen van alle genen samengenomen. Het exoom definieert daarmee het volledige eiwitcoderende gedeelte van het genoom en omvat 1 tot 2 procent van het totale DNA van de mens. Een exon is het stuk coderend DNA dat is gelegen in een gen. Een gen bestaat meestal uit meerdere exonen. Tussen de exonen zijn de intronen gelegen. Een intron is het stuk niet-coderend DNA dat is gelegen in een gen. Dit gedeelte van het DNA wordt 'weggeknipt' wanneer het uiteindelijke mRNA-product, met het coderende genetische gedeelte wordt gevormd.

De werkproces bij NGS bestaat uit verschillende stappen, waarbij die van de monster-voorbereiding met name belangrijk is voor de kwaliteit van het eindresultaat (Van der Zaag, 2022). Na de isolatie van het DNA volgen de bibliotheekbereiding en de sequencing-specifieke stappen. Allereerst moeten de stukken DNA waarvan de basenvolgorde (sequentie) vastgesteld moet worden, in voldoende mate worden vermenigvuldigd met behulp van PCR-technieken. Het DNA wordt daarna lukraak gefragmenteerd (ultrasone fragmentatie), gevolgd door het vastplakken van adaptors aan de dubbelstrengs-DNA-fragmenten. Deze adaptors bevatten sequentie-informatie die wordt gebruikt om de gegenereerde leesreeksen (reads) te identificeren en zijn nodig voor de koppeling aan het sequencingoppervlak van het NGS-platform. In het NGS-platform worden de DNA-fragmenten vermenigvuldigd en de basenvolgorde van elke fragmentsequentie gelezen. Op deze manier worden miljoenen korte reads gegenereerd die representatief zijn voor het oorspronkelijke DNA-monster. Door met de computersoftware overlappende fragmenten in de juiste volgorde onder elkaar te leggen, kan de basenvolgorde van het gehele exon worden bepaald. De dekkingsgraad (coverage) bij NGS geeft aan hoe betrouwbaar de DNA-sequentie is. Die dekkingsgraad wordt aangeduid met 'verticale dekking' en 'horizontale dekking'. Verticale dekking beschrijft hoe vaak een base op een specifieke plaats ('locus') in het gen bij NGS is aangetoond (het aantal 'reads' per locus), oftewel hoeveel kopieën met een base op dit locus zijn gemaakt. Voor een goede verticale dekking moeten er twintig tot dertig reads per locus zijn. Met horizontale dekking wordt bedoeld het deel van het betreffende gen dat voldoet aan de gestelde eisen voor de verticale dekking. Als bijvoorbeeld van 90 procent van het gen twintig reads per locus beschikbaar zijn, zegt men dat '90 procent van het gen twintig keer gedekt is'. Voor optimale diagnostiek wordt gestreefd naar een zo hoog mogelijke dekkingsgraad.

Een interessante ontwikkeling is dat NGS-platforms als draagbare point of care testplatforms commercieel beschikbaar zijn (Oxford Nanopore Technologies, 2023) en binnen uren een sequentie-run kunnen uitvoeren, met dien verstande dat de bibliotheekbereiding de meest kritische en bewerkelijke stap is en blijft voor een betrouwbaar resultaat.

### **3.7.3 Bewerken van genen met CRISPR-Cas-technologie**

Een derde belangrijke moleculairbiologische technologie is clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR). Dit is een revolutionaire genbewerkings-technologie die hier niet onbesproken mag blijven, omdat het met deze technologie mogelijk is om genen in levende organismen te veranderen. Het CRISPR-systeem is afgeleid van het natuurlijke afweermecanisme dat bacteriën gebruiken om zichzelf te beschermen tegen virussen. Bacteriën bevatten herhaalde DNA-sequenties (de CRISPR-arrays) die fragmenten bevatten van genetisch materiaal van de virussen waarmee ze eerder zijn geïnfecteerd. De bacteriën produceren ook Cas-eiwitten (waarbij Cas staat



voor CRISPR-associated proteins), die fungeren als moleculaire scharen om vreemd genetisch materiaal te knippen. Tussen de herhaalde DNA-sequenties bevinden zich spacer-sequenties, die dienen als een soort 'moleculair geheugen' van de bacterie voor eerdere virale aanvallen. Wanneer de bacterie opnieuw wordt blootgesteld aan hetzelfde virus, maakt deze gebruik van het CRISPR-systeem. Het Cas-eiwit wordt geactiveerd en dat leidt naar de spacer-sequenties die overeenkomen met het virale genoom. Het Cas-eiwit knipt het virale genetische materiaal op de specifieke locatie die overeenkomt met de spacer-sequenties. Deze technologie voor de bewerking van het gen van de bacterie heeft inmiddels ook de weg naar de gereedschapskist van de moleculair bioloog in het laboratorium gevonden. In het laboratorium is het CRISPR-Cas9-systeem momenteel de meest gebruikte genbewerkingstechnologie. De CRISPR-Cas-genbewerkingstechnologie is flexibel, zeer efficiënt en goedkoop en wordt daardoor wijdverspreid toegepast (Liu et al., 2022). Doordat met de CRISPR-Cas-technologie 'eenvoudig' en goedkoop specifieke DNA-fragmenten te maken zijn die met hoge specificiteit DNA-volgordes herkennen, is deze technologie zeer bruikbaar voor het ontwikkelen van sensoren en binnen de point of care technologie te integreren (Van Dongen et al., 2020). In de voorbeeldprojecten in paragraaf 6.3 wordt deze CRISPR-Cas-techniek ook met dit doel toegepast.

Samenvattend illustreren de PCR, next gen sequencing en CRISPR-Cas-technologie de kracht en oneindige mogelijkheden waarover het vakgebied moleculaire biologie inmiddels beschikt en ook in sterke mate zal bijdragen aan de innovaties binnen de point of care technologie nu en in de toekomst. En het is een feest om door dit weer de combineren met de andere in dit hoofdstuk genoemde technologieën, nieuwe point of care labtesten te ontwikkelen, zoals ook bij Hogeschool Rotterdam.



# Valkuilen bij het ontwikkelen en toepassen van (POC)-labtesten voor biomarkers

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de valkuilen bij het ontwikkelen en toepassen van (point of care) laboratoriumtesten voor biomarkers. Een hoofdstuk dus waarin het soms wat vakinhoudelijker en complexer wordt.

## 4.1 Biomarkers

Biomarkers (of eigenlijk biologische markers) zijn meetbare indicatoren die informatie geven over de gezondheidstoestand. Afhankelijk van het beoogde doel waarvoor een biomarker in het laboratorium wordt gemeten, vertelt de uitkomst van de laboratoriummeting van die biomarker (heel) veel over de kans op en de diagnose of prognose van een aandoening (ziekte) waarmee deze biomarker wetenschappelijk aantoonbaar verbonden is. Met een biomarker, zo zou je kunnen zeggen, definiëren ze in de reageerbuis de ziekte. En dit doen ze dan in het laboratorium of met een point of care labtest.

Biomarkers kunnen in verschillende lichaamsvloeistoffen voorkomen en kunnen ook met point of care testing worden gemeten (Behera et al., 2023). In paragraaf 6.3 worden enkele voorbeeldprojecten besproken waarin (ook point of care) meetsystemen voor biomarkers voor gezondheids- en voedingsstatus (vitamine B12), voor stress (cortisol) en voor pijn (alfa-amylase) worden onderzocht. Voor elke biomarker, als mogelijke indicator voor gezond dan wel ziek zijn of het wel of niet aanslaan van een behandeling, geldt vrijwel zonder uitzondering dat er altijd uitzonderingen en beperkingen zijn waardoor een 100 procent zeker antwoord niet te geven is. Vaak zijn meer onderzoek, een combinatie met aanvullende gegevens en zelfs multidisciplinair overleg nodig om een laboratoriumuitslag te duiden. Daarnaast is een trend van 'personalized medicine' zichtbaar, waarbij niet iedereen met dezelfde ziekte ook dezelfde behandeling krijgt, maar de behandelkeuze specifiek voor en aangepast aan de individuele patiënt gemaakt wordt, en wel op de uitslag van de meting van biomarkers. Vanwege deze steeds belangrijker rol die biomarkers, dan wel specifieke laboratoriumuitkomsten, spelen bij de afwegingen in de persoonlijke behandelplan, worden in dit hoofdstuk aan de hand van enkele biomarkers de valkuilen bij de diagnostische inzet van deze biomarkers verder toegelicht.

## 4.2 Welk biologisch materiaal is geschikt om biomarkers voor stress (cortisol) en pijn (alfa-amylase) in te meten?

Alfa-amylase is een mogelijke biomarker voor pijn en cortisol is een biomarker voor stress, zoals deze biologisch door het lichaam worden ervaren. Langdurige stress kan tot verschillende gezondheidsproblemen leiden, waaronder chronische pijn, hoge bloeddruk, hartziekten en zelfs diabetes. Biomarkers voor pijn en stress vormen daarmee belangrijke biomarkers bij de preventie van deze aandoeningen en kunnen zo bijdragen aan het welzijn en langer gezond thuis blijven wonen. Maar hoe en in welk biologisch materiaal zijn deze biomarkers voor pijn en stress eenvoudig en liefst ook als point of care labtest te meten? Beide biomarkers zijn betrouwbaar in speeksel te meten. Zeker als het gaat om het biologisch vaststellen of er sprake is van pijn of stress, is speeksel interessant als bronmateriaal om de biomarker in te meten. Speeksel is namelijk eenvoudig te verzamelen door een wattenrolletje ter grootte van een kauwgum in de wangzak te plaatsen. Na ontvangst in het laboratorium kan het speeksel, door het wattenrolletje te centrifugeren, opgevangen en verder geanalyseerd worden. Een ander voordeel, zeker bij onderzoek naar stress en pijn, is dat bij het verzamelen van het speeksel als studiemateriaal geen naalden en bloed betrokken zijn. Het verzamelen van het speekselmateriaal levert daarmee dus minimale stress en pijn op en vormt zodoende een betrouwbare momentopname van de werkelijk door de patiënt ervaren stress en pijn.

Hoe is het te begrijpen dat alfa-amylase in speeksel een biomarker voor pijn zou kunnen zijn? De afgifte van alfa-amylase in speeksel staat onder controle van de zenuwuiteinden van het autonome zenuwstelsel in de speekselklieren. Onder stressvolle omstandigheden blijkt de sympathische activiteit van het autonome zenuwstelsel te correleren met de afscheiding van alfa-amylase in speeksel. Ook bij proefpersonen die aan psychologische stress zijn blootgesteld, kunnen hogere concentraties alfa-amylase in het speeksel worden aangetoond. Dit suggereert dat het alfa-amylase in speeksel een niet-invasieve biomarker zou kunnen zijn voor psychologische stress als gevolg van de activatie van het sympathische-adreno-medullaire systeem. Echter niet in alle studies kon een even sterke correlatie tussen de hoeveelheid speeksel-alfa-amylase en de sympathische zenuwactiviteit worden aangetoond. Aangezien pijnlijke prikkels twee belangrijke stressreactiesystemen activeren, waarvan er één het sympathische-adreno-medullaire systeem is, zou speeksel-alfa-amylase ook kunnen wijzen op niveaus van stress geassocieerd met pijn. In sommige studies kon inderdaad een significante correlatie worden aangetoond tussen zelf gerapporteerde pijn en niveaus van speeksel-alfa-amylase, wat deze biomarker tot een mogelijk interessant hulpmiddel maakt om objectief en niet-invasief pijn te beoordelen. Enkele belangrijke beperkingen en overwegingen hierbij zijn dat speeksel-alfa-amylaseniveaus niet uitsluitend veroorzaakt worden door pijn. Ook andere stressfactoren hebben invloed op de hoeveelheid alfa-amylase in speeksel, zoals de hoeveelheid lichaamsbeweging

en fysieke en psychosociale stress en angst. En ook variëren de speeksel-alfa-amylaseniveaus tussen mensen als gevolg van genetische verschillen in het menselijke speekselenzym.

Samenvattend is alfa-amylase in speeksel vanwege de aangetoonde correlatie met de pijnscore bij patiënten met chronische pijn interessant als mogelijke biomarker om chronische pijn objectief vast te stellen (Shirasaki et al., 2007; Ishitobi et al., 2010). Overigens bestaan er ook studies die geen verband aantonen tussen de niveaus van speeksel-alfa-amylase en waargenomen pijn en/of stress (Christidis et al., 2020). Speeksel-alfa-amylase als indicator is daarmee interessant voor verdere studie, naast cortisol als stressindicator.

Het stresshormoon cortisol wordt in de bijnier gemaakt. In het bloed is slechts 10 procent van het circulerende cortisol vrij beschikbaar, nog eens 10 procent is gebonden aan albumine, terwijl het overige en grootste gedeelte gebonden is aan cortisolbindend globuline. Alleen het vrij circulerende cortisol is biologisch actief, hetgeen bij de interpretatie van gerapporteerde cortisolconcentraties in studies belangrijk is om rekening mee te houden. Gedurende de dag variëren de hoeveelheden cortisol in het bloed, daarom wordt vaak geadviseerd in de ochtend de concentratie cortisol te bepalen. Rond 8 uur in de ochtend is de concentratie cortisol op zijn hoogst en daarmee vormt het dan een goede afspiegeling van het vermogen van de bijnier om dit hormoon aan te maken. Behalve in bloed en urine kan cortisol ook in speeksel en haren worden bepaald (Holland et al., 2012). Het vrije cortisol kan uit het capillaire bloedvat van het haarzakje naar de haarschaft diffunderen en daar gedurende de groei van het haar in blijven zitten. Omdat de erkende gemiddelde haargroeilengte één centimeter per maand is en omdat cortisol in het groeiende haar aanwezig blijft, vormen de concentraties cortisol in de betreffende haarsegmenten een goede afspiegeling van de afgifte van cortisol in de betreffende tijdsperiode. Op deze manier kan gedurende een gekozen langere periode een beeld van de gemiddelde stress-niveaus worden gekregen. Haarcortisol is daarmee een veelbelovende biomarker voor chronische cortisol-overmaat, die kan bijdragen aan zowel de ontwikkeling als de prognose van hart- en vaatziekten (Job & Steptoe, 2019). In een van de voorbeeldprojecten van dit lectoraat staat de meting van biomarker cortisol met behulp van diverse technieken en in diverse materialen centraal (zie paragraaf 6.3). De ontwikkeling van een eenvoudige en betrouwbare point of care labtest voor cortisol zou daarbij een mooi einddoel vormen. Deze paragraaf illustreert hoe belangrijk en relevant daarbij de keuze van het biologische materiaal waarin een biomarker gemeten wordt, is voor het begrip en de interpretatie van het gemeten resultaat van die biomarker.

### 4.3 Vitamines als biomarkers voor een gezonde voedingsstatus

Vitamines zijn te beschouwen als biomarkers voor een gezonde voedingsstatus van een persoon. Zo is vitamine D, dat deels uit de voeding afkomstig is en ook deels in de huid wordt gevormd onder invloed van zonlicht, belangrijk voor sterke botten en een goed afweersysteem. In deze paragraaf wordt de biologische rol van verschillende vitamines toegelicht, evenals het (soms te) grote belang en de waarde die aan het meten van deze biomarkers (ook in de preventieve zin) voor een gezonde voedingsstatus worden toebedeeld, met het risico op overdiagnostiek. Tevens wordt ingegaan op de uitdagingen in het laboratorium om een daadwerkelijk tekort aan vitamines in het lichaam objectief aan te tonen, ook met point of care testing, en daarmee ook de rol die vitamines als biomarkers spelen.

#### 4.3.1 Belang van vitamines

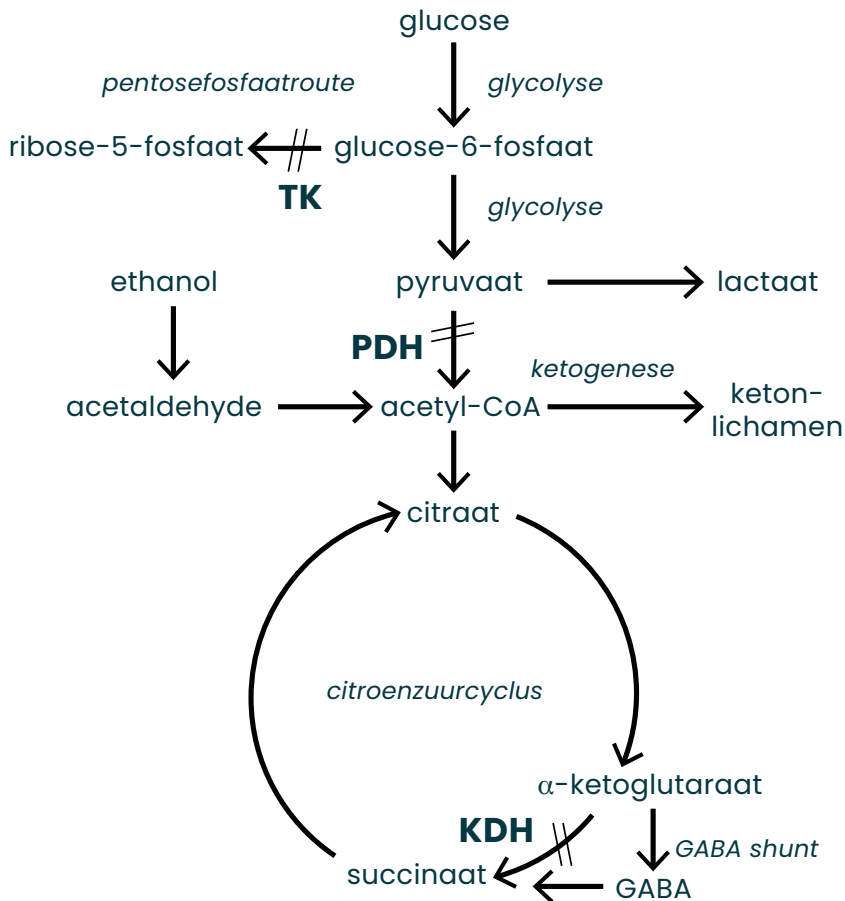
Het Voedingscentrum hanteert, met als motto 'Eerlijk over eten', als definitie van vitamines (en ik parafraseer): Vitamines zijn voedingsstoffen die in kleine hoeveelheden voorkomen in eten en drinken. Ze zijn nodig voor een normale groei en ontwikkeling en om gezond te blijven. Ze leveren geen energie. Het lichaam kan vitamines niet, of niet genoeg, zelf aanmaken. Daarom staan ze bekend als essentiële (onmisbare) voedingsstoffen. In Nederland komen vitaminetekorten bijna niet voor. Een teveel aan vitamines kan schadelijk zijn voor de gezondheid. Wel hebben sommige groepen mensen extra vitamines nodig (Voedingscentrum, z.d.). Het klopt dat het menselijk lichaam vitamines (in principe) niet zelf kan maken. De uitzonderingen hierop zijn vitamine K, dat in kleine hoeveelheden door darmbacteriën wordt gemaakt; vitamine B3, dat het lichaam zelf uit het aminozuur tryptofaan kan vormen; en natuurlijk de vitamines A en D, die uit hun voorlopervitamines uit de voeding, provitamine A (carotenoiden) en provitamine D, worden gehaald.

De mens heeft dertien vitamines nodig: de vier vetoplosbare vitamines A, D, E en K en de negen wateroplosbare vitamines C, B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5 (pantotheenzuur), B6, B8 (biotine), B11 (foliumzuur) en B12. Op haar website benoemt het Voedingscentrum nog expliciet de antioxidanten (provitamines A, C en E), bioactieve stoffen (doorgaans voedingsmiddelen of supplementen die een gezondheid-bevorderend effect zouden hebben, maar waarvoor geen behoefte is vastgesteld) en halfvitamines en onzinvitamines (omdat het lichaam ze zelf aanmaakt, zoals carnitine, choline, inositol en ook laetrile ofwel vitamine B17). Op de websites van de Vereniging tegen Kwakzalverij (Scholtens, 2018) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA, 2007) is zelfs nog gewaarschuwd voor laetrile/vitamine B17, dat ook wel amygdaline wordt genoemd, verwijzend naar de pitten van vruchten (amandelpit [amygdala], abrikozenpit en perzikpit), waar deze stof met name in voorkomt. Abrikozenpitkernen en bittere amandelen kunnen namelijk aanzienlijke hoeveelheden van het dodelijke blauwzuur (cyanide) bevatten (NVWA, 2007; Scholtens, 2018).

In het etymologische woordenboek staat vitamine als 'onmisbare voedingsstof' vermeld; de term werd in 1912 door de ontdekker, de Poolse biochemicus Casimir Funk, bedacht naar aanleiding van zijn onderzoek naar thiamine. Funk bedacht dit woord als een samenvoeging van 'vita' ('leven' in het Latijn) en 'amine' (gevormd uit de beginlettergreep van 'ammoniak' [NH<sub>3</sub>] en het voor veel chemische verbindingen gebruikte achtervoegsel '-ine'), omdat hij aanvankelijk dacht dat alle onmisbare voedingsstoffen een NH<sub>2</sub>- ofwel aminegroep bevatten ("Vitamine - (onmisbare voedingsstof)", z.d.). Vermoedelijk is elke marketeer vandaag de dag nog jaloers op deze vondst van Funk, 'vitamines' wil toch iedereen!

Dat de vitamines een trend zijn en passen in het huidige tijdsbeeld van vitaliteit, blijkt uit de cijfers. Zowel het aantal vitamine B12- als vitamine D-bepalingen bij huisartspatiënten is de afgelopen tien jaar sterk gestegen. Uit de declaratiegegevens van bijna 4 miljoen VGZ-verzekerden blijkt dat in de periode 2015-2019 zowel het absoluut aantal vitaminebepalingen als de groep huisartspatiënten bij wie een vitaminebepaling werd uitgevoerd, ongeveer is verdubbeld tot 8,4 procent van de patiënten met een B12-bepaling en 9,1 procent met een D-bepaling (Muskens et al., 2023). De stijging van het aantal vitaminebepalingen is overigens ook in landen buiten Nederland en buiten Europa te zien en zou kunnen samenhangen met de grote hoeveelheid informatie over het nut van vitamine B12- en D-bepalingen in de (sociale) media. Muskens stelt voor om door het aanbieden van betrouwbare patiëntinformatie en het actualiseren van de kennis bij artsen en aanbieden van spiegelinformatie, het aantal vitaminebepalingen weer te laten afnemen en succesvolle (lokale) deïmplementatiestrategieën naar de rest van het land op te schalen. De vraag is of het 'zo simpel' is en beleid gericht op deïmplementatie de enige juiste aanpak is. Naast informatie en scholing gericht op het passend en zinvol aanvragen van laboratoriumdiagnostiek, zou ook de indicatiestelling voor laboratoriumonderzoek naar vitamine-deficiënties mogelijk herzien kunnen worden. Nieuwe inzichten laten namelijk zien dat het vaststellen van daadwerkelijke vitaminedeficiënties zoals voor vitamine B12 en D, nog niet zo eenvoudig is. Dit wordt hieronder verder toegelicht.

Maar eerst de vraag hoe het komt dat een vitamine een levensbelangrijke rol in het menselijk lichaam speelt en een tekort aan vitamine levensgevaarlijk kan zijn. De rol die vitamines in het lichaam spelen is goed uit te leggen aan de hand van het ziektebeeld beriberi. Beriberi ontstaat bij een ernstig tekort aan vitamine B1, ofwel thiamine. Het tekort aan vitamine B1 bij beriberi resulteert in problemen in het hart- en bloedvatensysteem (natte beriberi) en/of neurologische symptomen (droge beriberi; syndroom van Wernicke-Korsakoff). De ziektepresentatie van beriberi varieert (afhankelijk van de duur en ernst van het thiamine-tekort, de mate van lichamelijke inspanning en de calorische voedselinname) van droge beriberi tot de meest ernstige vorm van cardiale beriberi. Cardiale beriberi, ook Shoshin beriberi genoemd (Japans:



Figuur 4.1: Schematische weergave van de effecten van een vitamine B1-tekort (thiamine-tekort) op de belangrijkste stofwisselingspaden in de lever. De enzym(complex)en die door een thiamine-tekort in activiteit worden geremd, zijn: pyruvaatdehydrogenase (PDH),  $\alpha$ -ketoglutaatdehydrogenase (KDH) en transketolase (TK). De ketonlichamen zijn acetoacetaat,  $\beta$ -hydroxybutyraat en aceton. Thiaminepyrofosfaat is als prosthetische (hulp)groep ingebouwd drie enzymssystemen van de koolhydraatstofwisseling (glucosestofwisseling): PDH, KDH en TK. TK, dat een rol speelt bij de vorming van het co-enzym NADPH in de pentosefosfaatroute, draagt slechts marginaal bij aan de energiehuishouding. Een tekort aan de andere twee thiaminepyrofosfaat bevattende enzymssystemen resulteert in een vertraging van de citroenzuurcyclus en zodoende in een stijging van de pyruvaatconcentraties (druivenzuurconcentraties). De verminderde activiteit van  $\alpha$ -ketoglutaatdehydrogenase heeft overigens geen consequenties voor de stofwisseling, in de zin van een ophoping van  $\alpha$ -ketoglutaat, omdat  $\alpha$ -ketoglutaat via de GABA-shunt buiten de citroenzuurcyclus om via een omweg in succinaat kan worden omgezet. Vooral na inname van glucose zal bij een thiamine-tekort de pyruvaatconcentratie in het bloed sterk stijgen. Dit pyruvaat kan onvoldoende in de citroenzuurcyclus worden gesluisd en wordt dan ook via de anaerobe stofwisseling in lactaat (melkzuur) omgezet (pyruvaat + NADH + H<sup>+</sup> → lactaat + NAD<sup>+</sup>). Bij ophoping van lactaat ontstaat een melkzuurvergiftiging (metabole acidose) die bij arteriële lactaatconcentraties >5 mmol/l en een bloedgaszuurgraad (bloedgas-pH) <7,25 een hoge sterfte kent (Hens et al., 2000). Bron figuur: Hens et al. (2000).



Sho = acute schade; Shin = hart), gaat gepaard met melkzuurvergiftiging, hartinsufficiëntie en een grote kans op overlijden. In Nederland komt een vitamine B1-tekort voornamelijk voor bij ondervoeding of langdurig overmatig alcoholgebruik. Thiamine-pyrofosfaat, de belangrijkste gefosforyleerde vorm van vitamine B1 in het lichaam, is als zogenaamde prosthethische groep belangrijk voor verschillende enzymsystemen. Zonder de prosthethische groep kan het enzym zijn katalytische werk niet uitvoeren. In Figuur 4.1 zijn de enzymsystemen aangegeven die voor hun goede werking afhankelijk zijn van vitamine B1. Als, bijvoorbeeld door langdurig overmatig alcoholgebruik, de voorraad vitamine B1 in het lichaam gering wordt en de enzymactiviteit vermindert, leidt dit tot een verstoring van enkele processtappen in de koolhydraatstofwisseling, waardoor deze stoffen ophopen en uiteindelijk tot melkzuurvergiftiging en tot de dood kunnen leiden (voor uitleg en achtergrond, zie Figuur 4.1). Melkzuur is dan ook een belangrijke indicator voor verstoringen in de zuurstofvoorziening aan organen die van vitaal belang zijn voor de overleving bij acute ziekte, bij shock en na trauma. Bij ernstig zieke patiënten is zuurstoftekort in de organen de belangrijkste oorzaak van een verhoogde melkzuurconcentratie, die snel point of care gemeten kan worden (zie paragraaf 2.5.2 'Bloedgasanalyse').

#### **4.3.2 Vitamine B12: hoe is een tekort onomstotelijk vast te stellen?**

Vitamine B12-tekort is een veel voorkomende aandoening met aanvankelijk algemene klachten, die uiteindelijk kan leiden tot ernstige neurologische klachten en blijvende invaliditeit. Een tekort aan biomarker vitamine B12 kan ontstaan door een tekort in de voeding (vegetariërs of veganisten), alcoholisme, opnamestoornissen in het maag-darmkanaal (atrofische gastritis en ziekte van Crohn), langdurig gebruik van maagzuurremmers, diabetesmedicatie metformine en veelvuldig gebruik van lachgas. De combinatie van de specifieke klachten en complexiteit van de vitamine B12-stofwisseling maakt het lastig om eenduidig een vitamine B12-tekort diagnostisch vast te stellen. In de kennisagenda's van zowel de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) als de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratorium Geneeskunde (NVKC) wordt het belang genoemd van het komen tot betere vitamine B12-gerelateerde diagnostiek, ook vanwege het complexe onderliggende biochemische metabolisme (Figuur 4.2). Momenteel zijn er verschillende testen in gebruik om de vitamine B12-status te duiden.

Het gehalte aan vitamine B12 in het bloed van gezonde mensen varieert tussen de 150 en 500 pmol/l (NVKC, 2024). Bij waarden lager dan 150 pmol/l is sprake van een tekort aan vitamine B12. In het grijze gebied met laag-normale waarden voor vitamine B12 (tussen de 150 en de 250 pmol/l) wordt aanvullend homocysteïne of methylmalonzuur in het bloed bepaald om op celniveau een tekort vast te stellen. In tegenstelling tot homocysteïne is voor het meten van methylmalonzuur geavanceerde LC-MS/MS-analyseapparatuur nodig. Verhoogde waarden voor homocysteïne en/of methylmalonzuur passen bij een vitamine B12-tekort. Als alternatief voor het totale gehalte

aan vitamine B12 kan de actief-vitamine-B12-test (of holotranscobalamine-test) worden uitgevoerd. Omdat deze labtest alleen het vitamine B12 meet dat ook daadwerkelijk in de cellen kan komen, is deze actief-vitamine-B12-test sensitiever en dus effectiever voor het uitsluiten van een vitamine B12-tekort. Een actief-vitamine-B12-testuitslag lager dan 20 pmol/l past bij een vitamine B12-gebrek. Als de uitslag hoger is dan 35 pmol/l is een gebrek al veel minder waarschijnlijk; het grijze gebied ligt tussen 20 en 35 pmol/l (NVKC, 2024).

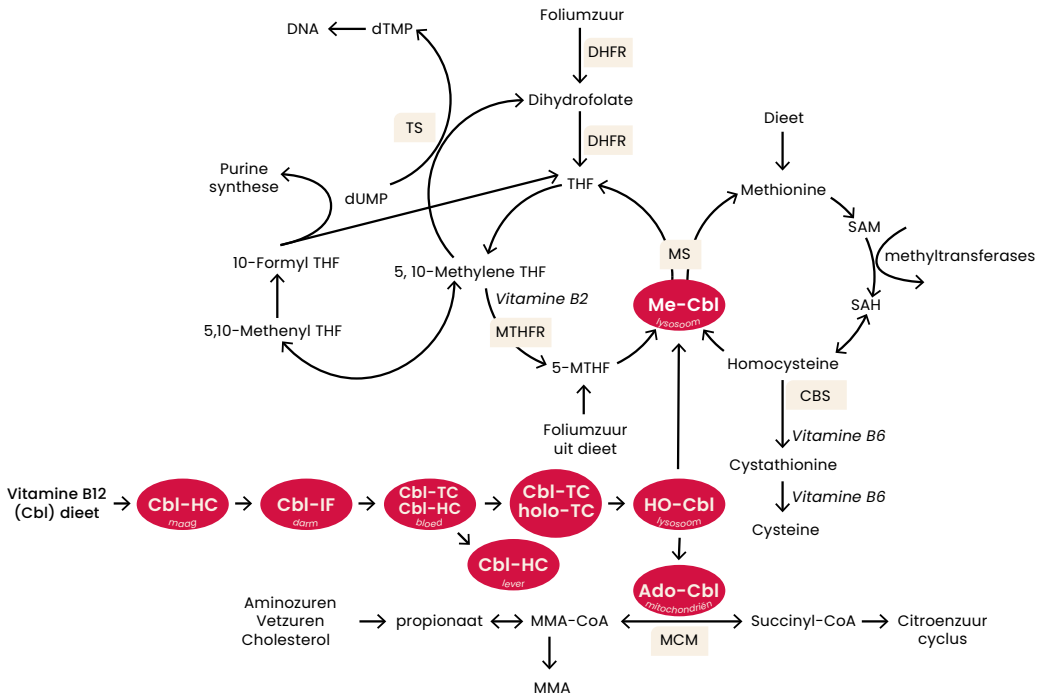
In de praktijk blijkt dat de testuitslagen van de individuele biomarkers voor de vitamine B12-status niet altijd tot dezelfde conclusie leiden. Dit heeft de groep van Fedosov (2015) ertoe gebracht een formule op te stellen waarin vier uitslagen (of minder indien niet beschikbaar) worden gecombineerd: totaal vitamine B12 (B12), holotranscobalamine/vrij B12 (holoTC), methylmalonzuur (MMA) en homocysteïne (Hcy) (Figuur 4.2). De uitkomst van de formule wordt de gecombineerde indicator van de vitamine B12-status (cB12) genoemd, waarbij  $cB12 = \log_{10} \left[ \frac{(\text{holoTC} \times B12)}{(\text{MMA} \times \text{Hcy})} \right]$  ( $\frac{[\text{holoTC} \times B12]}{[\text{MMA} \times \text{Hcy}]}$ ) – (correctiefactor voor de leeftijd) (Fedosov et al., 2015). Bij een positief getal (+1 tot +2) als uitkomst van de cB12-formule wijst op een voldoende tot zelfs verhoogde vitamine B12-status; een negatief getal (-1 tot -3) als cB12-uitkomst wijst op een vitamine B12-tekort. De nabije toekomst zal moeten uitwijzen of het toepassen van deze cB12-formule, waarin de uitslagen van meerdere bij de stofwisseling van vitamine B12 betrokken laboratoriumtesten zijn opgenomen, ook tot betere en snellere diagnoses van de werkelijke vitamine B12-status bij patiënten zal leiden.

### **4.3.3 Vitamine D: wat meten om wat te weten?**

Vitamine D vervult als vetoplosbare vitamine een soort dubbelrol in het menselijk lichaam. De bekendste rol is de 'calcemische' rol van vitamine D, belangrijk bij het voorkomen van botbreuken. In zijn actieve vorm (1,25-dihydroxyvitamine D) zorgt vitamine D namelijk voor het herstellen van de calciumhuishouding, door bij een tekort aan calcium dit weer aan te vullen uit de reserves in het bot of op te nemen uit het maagdarmkanaal of via de nieren. Naast deze calcemische rol zijn voor biomarker vitamine D ook veel belangrijke 'niet-calcemische' effecten aangetoond. Vele, zo niet alle weefsels, bevatten in de celkern namelijk een zogenaamde vitamine D-kernreceptor, die door binding aan het kern-DNA een belangrijke regulator is voor welke eiwitten wel en welke niet in de cel worden aangemaakt. Zo is aangetoond dat een tekort aan vitamine D in een verminderde spierkracht resulteert en gerelateerd is aan hartfalen. Daarnaast ondersteunt vitamine D het afweersysteem; te lage gehalten aan vitamine D zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op longontstekingen, astma, auto-immuunziekten en het ontwikkelen van bepaalde vormen van kanker (van prostaat, darm en borst).

Zoals gezegd, deze dubbelrol van vitamine D maakt dat er (nog steeds) veel discussie is over wat en voor wie nu de werkelijk meest gezonde vitamine D-concentratie in het bloed is (Wielders et al., 2010). Voor goede botkwaliteit en spierfunctie is een minimale vitamine D-concentratie van 50 nmol/l nodig, maar voor preventiedoeleinden worden hogere waarden in de grootteorde van 75 nmol/l en nog hoger genoemd.

En om het nog complexer te maken, is er de discussie over hoe de vitamine D-status bij een persoon in het laboratorium op de juiste manier is vast te stellen. Om op die vraag een antwoord te formuleren moeten we even in de biochemie van vitamine D duiken. Vitamine D is in de voeding (of in supplementen) aanwezig als vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciferol, van dierlijke oorsprong) of D<sub>2</sub> (ergocalciferol, van plantaardige oorsprong). De belangrijkste bron van vitamine D is de aanmaak in de huid onder invloed van UVB uit zonlicht, dit bepaalt voor meer dan 90 procent van de vitamine D-status. Na 25-hydroxylering en 1-hydroxylering in respectievelijk lever en nieren ontstaat het actieve hormoon 1,25-dihydroxyvitamine D. Bijna alle 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D in het bloed circuleert gebonden aan het zogenoemde vitamine D-bindende proteïne (VDBP). Bij de verdenking op een vitamine D-tekort vraagt de arts bij het laboratorium de vitamine D-concentratie in het bloed aan. Deze laboratoriumtest meet de totale hoeveelheid 25-hydroxyvitamine D, bestaande uit drie vormen, te weten vrij vitamine D (1 procent), gebonden aan albumine (14 procent) en gebonden aan VDBP (85 procent). De aan VDBP gebonden vitamine is biologisch niet beschikbaar, en doet dus eigenlijk functioneel niet mee! Omdat de hoeveelheid VDBP tussen individuen kan verschillen, stelt de onderzoeksgroep van Dugar voor om de vitamine D-metabole ratio (VMR) als biomarker voor de nog juistere vitamine D-status te gebruiken (Dugar et al., 2023). De VMR wordt berekend door de hoeveelheid 1,25-dihydroxyvitamine D te delen door de concentratie 25-hydroxyvitamine D, waarmee voor de bijdrage van eiwitbinding van (niet-actieve) vitamine D zou worden gecorrigeerd. Nieuwe inzichten dus over hoe een daadwerkelijk vitamine D-tekort aan te tonen. En zoals vaker met nieuwe inzichten, dragen deze niet altijd bij aan de door de zorgverzekeraars en politiek zo gewenste kostenreductie van de gezondheidszorg. Bovendien is vitamine D inmiddels ook als point of care labtest betrouwbaar te meten (Palermi et al., 2024). Maar ook voor de point of care vitamine D-labtest geldt dat de uitslag hiervan niet alle aan vitamine D toegeschreven aandoeningen in het lichaam zal verklaren.



Figuur 4.2: Schematische weergave van het complexe biochemische metabolisme van vitamine B12. Vitamine B12 (cobalamine ofwel Cbl) wordt vanuit de voeding, na binding aan intrinsic factor (IF) in de maag, opgenomen in het bloed, opgeslagen in de lever (Cbl-HC) en intracellulair verder enzymatisch verwerkt tot adenosyl-cobalamine (Ado-Cbl) in de mitochondria en methyl-cobalamine (Me-Cbl) in cytosol. In de mitochondria is Ado-Cbl nodig om via het enzym MCM uit de aminozuren en vetten via de Krebs-cyclus (citraenzuurcyclus) energie (in de vorm van ATP) te produceren. Bij een tekort aan vitamine B12 werkt dit enzymatische pad via MCM niet en hoopt methylmalonzuur (MMA) zich in hoge concentraties op, die in het bloed te meten zijn. In het cytosol is Me-Cbl nodig bij de enzymatische methylgroep-uitwisseling tussen homocysteïne en foliumzuur (5-MTHF). Foliumzuur is op zijn beurt weer nodig voor de purine-synthese bij de DNA-celdeling. Bij een tekort aan vitamine B12 ontstaat in dit enzympad een oneigenlijk (pseudo) tekort aan foliumzuur en hoopt het homocysteïne (dat uit de methionine in de voeding wordt gemaakt) zich ook in het bloed op. Bron figuur: Sobczyńska-Malefóra et al. (2021).

Afkortingen: Ado-Cbl: adenosyl-cobalamine; Cbl: cobalamine (= vitamine B12); CBS: cystathionine beta-synthase; dTMP: deoxythymidine monophosphate; dUMP: deoxyuridine monophosphate; DHFR: dihydrofolate reductase; folic acid/folate: foliumzuur; HC: haptocorrine; holoTC: holo-transcobalamine (= vrij vitamine B12); HO-Cbl: hydroxocobalamine; IF: intrinsic factor; MS: methionine synthase; Me-Cbl: methylcobalamine; MTHFR: methylene tetrahydrofolate reductase; MMA: methylmalonzuur; MCM: methylmalonyl-CoA mutase; 5-MTHF: 5-methyltetrahydrofolate; SAH: S-Adenosyl homocysteïne (Hcy); SAM: S-Adenosyl methionine; THF: tetrahydrofolate; TS: thymidylate synthase; TC: transcobalamine.





# Ecosysteem van het lectoraat

In dit hoofdstuk bespreek ik het ecosysteem van het lectoraat, de plaats van het lectoraat binnen Hogeschool Rotterdam en de regionale context.

## 5.1 Plaats binnen Hogeschool Rotterdam

De missie van Hogeschool Rotterdam is *'studenten opleiden tot hooggekwalficeerde professionals voor de beroepen van vandaag en morgen en ontwikkelen van praktijkgerichte kennis en innovaties die bijdragen aan een toekomstbestendige samenleving'*. In *Talent voor transitie, de Strategische Agenda 2023–2028* (Hogeschool Rotterdam, 2023) wijst de hogeschool op drie ontwikkelingen die grote impact op deze maatschappelijk opdracht hebben:

- I. Maatschappelijke transitie. Deze omvat de noodzaak om oplossingen te vinden voor de uitdagingen op het gebied van verduurzamen, klimaat, zorg, digitalisering en een inclusievere samenleving.
- II. De arbeidsmarkt onder hoogspanning. Het hoger onderwijs is een essentiële schakel in het oplossen van de krapte op de arbeidsmarkt.
- III. Positie van het hoger beroepsonderwijs onder druk. Door maatschappelijke onderwaardering van het hoger beroepsonderwijs voelen studiekezers steeds vaker de druk om voor een (beroepsgerichte) universitaire opleiding te kiezen, die zich op hun beurt meer beroepsgericht profileren.

Vanuit haar missie en de impact van de beschreven ontwikkelingen wil Hogeschool Rotterdam, als visie, met het onderwijs en onderzoek mede vorm geven aan haar maatschappelijke opgave in vier thema's: duurzame delta, vitale gemeenschap, toekomstbestendige economie en slimme & sociale stad. Figuur 5.1 omschrijft de inhoud van de thema's.

<p><b>Duurzame delta</b></p> <p>Werk maken van de energietransitie: het vervangen van fossiele brandstoffen door uitstootvrije en hernieuwbare energiebronnen. Bijdragen aan klimaatmitigatie en -adaptatie.</p>	<p><b>Vitale gemeenschap</b></p> <p>Het verkleinen van onderwijs-, gezondheids-, welvaart- en welzijnsverschillen en het vergroten van maatschappelijke participatie. Het maken van de stap van zorg naar gezondheid en het vergroten van de zelfredzaamheid en veerkracht van burgers.</p>
<p><b>Toekomstbestendige economie</b></p> <p>Het werken met nieuwe, betekenisvolle economische modellen en het bijdragen aan circulaire productie-, dienstverlening- en consumptieketens. Verduurzaming van logistieke ketens in stad en haven.</p>	<p><b>Slimme en sociale stad</b></p> <p>Het verantwoord digitaliseren en ontwerpen van productieprocessen, dienstverlening en infrastructuur in en rondom de stad.</p>

*Figuur 5.1: Thema's van de maatschappelijke opgave van Hogeschool Rotterdam. Bron: Strategische Agenda 2023-2028 (Hogeschool Rotterdam, 2023).*

Om deze visie vanaf 2028 waar te maken en voldoende professionals op te leiden voor sleutelposities in het werkveld, is een vernieuwing en flexibilisering van het onderwijsmodel nodig. Studenten krijgen, naarmate hun studie vordert, meer keuzes die hen in staat stellen om: kennis en vaardigheden te ontwikkelen die het vakgebied van de individuele opleidingen overstijgen; in aanraking te komen met en bij te dragen aan maatschappelijke opgaven; en waar nodig ook eerder te starten met werken. Dit betekent dat studenten behalve in leer-/werkarrangementen ook in discipline-overstijgend, opgavegericht onderwijs zullen participeren. Hierin werken studenten van verschillende opleidingen samen aan de vier maatschappelijke opgaven. Dat gebeurt onder andere in learning community's en living labs, waarin docenten, onderzoekers en professionals uit de beroepspraktijk meewerken en studenten begeleiden. Zo leren studenten om samen te werken met mensen uit verschillende disciplines en met verschillende rollen. Bovendien dragen zij zo al tijdens hun studie bij aan een toekomstbestendige samenleving.

Deze transitieopgave houdt in dat Hogeschool Rotterdam de kracht van onderwijs en de kracht van onderzoek met elkaar gaat verbinden door hoogwaardige, praktijkgerichte



onderzoeksprogramma's te ontwikkelen binnen de vier genoemde maatschappelijke opgaven. Dit vindt plaats in bestendige en duurzame samenwerkingsverbanden met andere kennis-, onderwijs- en maatschappelijke partners.

## 5.2 Kenniscentrum Zorginnovatie

Het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' is één van de ongeveer twintig lectoraten van Kenniscentrum Zorginnovatie (KCZI). KCZI verricht eigenstandig en kwalitatief hoogwaardig praktijkgericht onderzoek en implementeert kennis en innovaties die bijdragen aan de gezondheid en welzijn van mensen. Dit doet KCZI in samenwerking met iedereen die met zorg en gezondheid te maken heeft, van burger tot (toekomstig) zorgprofessional. KCZI werkt vanuit vier onderzoeksthema's: i) integrale zorg, ii) zelfmanagement, eigen regie en participatie, iii) preventie, gezondheid en vitaliteit, en iv) zorgtechnologie. Dit staat te lezen in *Jaarplan KCZI 2023* (persoonlijke communicatie).

De KCZI-lectoren hebben, naast hun aanstelling bij Hogeschool Rotterdam, een aantoonbare, substantiële verbinding met de relevante beroepspraktijk. Geen enkele lector staat op zichzelf. Ze vormen samen een netwerk van onderzoeksgroepen met de focus op de vier transitieopgaven van Hogeschool Rotterdam. De rol van de lector is vijfledig: bijdragen aan het onderwijs, onderzoek doen, professionalisering van docenten/onderzoekers, kennis delen met de beroepspraktijk en externe middelen genereren. De lector is daarmee een rolmodel voor docenten en onderzoekers en is zichtbaar voor studenten in het onderwijs. Voor de activering van het praktijkgericht onderzoek zowel in het onderwijs als met de buitenwereld spelen de zogenaamde labs (waar wordt geëxperimenteerd en ontworpen) een cruciale rol. Daarnaast is het voor het lectoraat essentieel om een sterke binding te hebben met de andere lectoraten binnen en buiten het KCZI. Zo werken de drie KCZI-lectoren binnen het onderzoeksthema zorgtechnologie nauw samen; over hoe ze dat doen later meer.

KCZI werkt samen met de diverse opleidingen en instituten, onder andere door het leveren van onderzoeksopdrachten en leggen van verbinding met de onderwijs- (ontwikkeling). Veel opleidingen en instituten hebben kennisagenda's samengesteld. Voor het Instituut voor Gezondheidszorg (IvG) zijn de thema's van de kennisagenda in 2023: (zorg)technologie, duurzaamheid, kansen(on)gelijkheid en een veranderende demografie. Voor het Instituut voor Engineering & Applied Sciences (EAS) zijn circulariteit, duurzaamheid en zorgtechnologie belangrijke speerpunten. Voor het Instituut Communicatie, Media en informatietechnologie (CMI) vormen data-supported health care en artificial intelligence in relatie tot gezondheids- en zorgvraagstukken de kennisagenda. Digitalisering speelt een grote rol bij de beantwoording van zorg- en gezondheidsvraagstukken. CMI doet dit vanuit het perspectief van 'humanizing cyber'; de menselijke maat in een wereld die alsmat digitaal wordt. Het thema zorgtechnologie

vormt daarmee in veel opleidingen van Hogeschool Rotterdam een belangrijk dwarsverband en verbindende plek in onderwijs en onderzoek.

De opleiding Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek (BML) is min of meer de 'thuisbasis' van dit lectoraat, en veel BML-onderzoekersdocenten zijn bij KCZI gedetacheerd. In de opleiding BML worden studenten opgeleid tot medisch-diagnostisch analist, biochemisch researchanalist, moleculairbiologisch researchanalist of proefdierkundig (biotechnisch) analist. De medisch-diagnostisch analist werkt veelal in een klinische setting. Dit kan zowel het routinematig uitvoeren betreffen van diagnostische testen in een ziekenhuislaboratorium als het doen van validatieonderzoek bij een bedrijf of in een ziekenhuis- dan wel een academisch laboratorium. De biochemisch researchanalist bestudeert het leven en dus ook medische aandoeningen tot op het niveau van het molecuul en maakt daarbij veel gebruik van molecuulscheidingstechnieken. De moleculairbiologisch researchanalist bestudeert voornamelijk cellulaire processen op DNA- en eiwitniveau en maakt daarbij veel gebruik van DNA-manipulatie, DNA/RNA-sequencing, microscopie en eiwitvisualisatie. Een proefdierkundig (biotechnisch) analist bestudeert de anatomie (hoe is het lichaam opgebouwd?) en (patho)fysiologie (hoe werkt het lichaam en wat kan er allemaal misgaan?) en is getraind om op een verantwoorde manier te werken met proefdieren. De dierproeven zijn hierop zichzelf geen doel, maar een middel dat alleen gebruikt mag worden indien dezelfde kennis niet op een andere manier verkregen kan worden.

Hierna wordt beschreven hoe het onderzoeksthema zorgtechnologie binnen Hogeschool Rotterdam georganiseerd is.

### 5.3 (Organisatie van de lectoraten) zorgtechnologie en Zorgtech010

Op het gebied van zorgtechnologische innovatie vormt Zorgtech010 de verbinding tussen onderwijs, onderzoek en werkveld. Zorgtech010 is een samenwerking tussen KCZI, IvG, EAS en CMI, in nauwe samenwerking met andere instituten. In 2022 was Zorgtech010 bij meer dan honderd projecten en ruim 2500 studenten betrokken. Daarnaast participeert Zorgtech010 in diverse minoren en labs (HR Datalab Healthcare, ZorgtechLab, Create4Care, Stadslab).

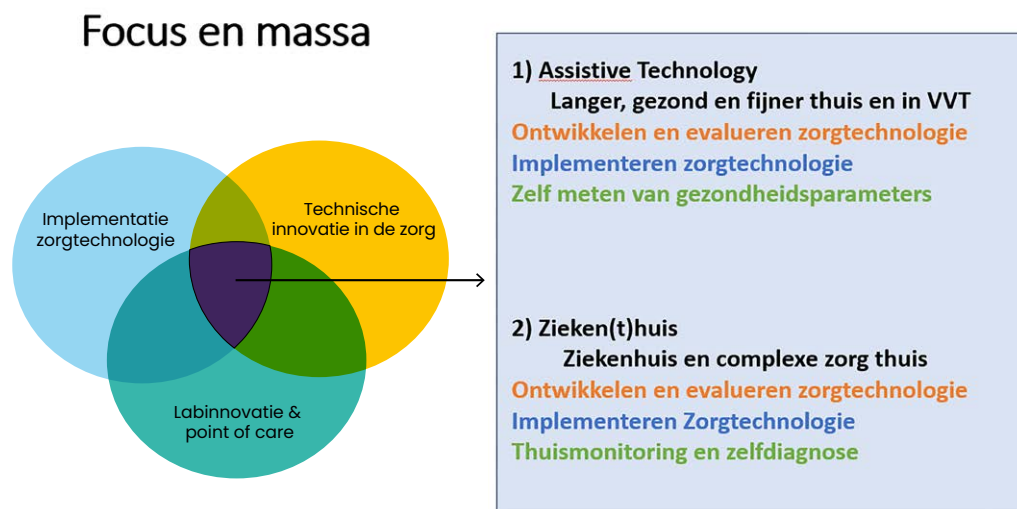
Vanuit KCZI zijn drie lectoraten binnen het thema zorgtechnologie bij Zorgtech010 betrokken. Het lectoraat 'Technische innovatie in de zorg' (lector Lottie Kuijt-Evers) heeft als speerpunt het ontwerpen en doorontwikkelen van technologie voor preventie, diagnose en behandeling van ziekte en ter bevordering van gezondheid en zorg. Het lectoraat 'Implementatie zorgtechnologie' (lector Helma Kaptein) richt zich op de succesvolle implementaties van de juiste innovatieve toepassingen, zodat het economische en maatschappelijke effect het grootst is. Mijn lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' richt zich op het optimaal en breed toepassen van medische en laboratoriumdiagnostiek tot digitale (zelf)zorg. Dit

lectoraat heeft dan ook een sterke verbinding met Data Supported Healthcare en HR Datalab Healthcare, de onderzoeksgroep die op basis van datatoepassingen en kunstmatige intelligentie innovaties vanuit zorgtechnologie realiseert.

Zoals eerder aangegeven is een sterke verbinding en samenwerking met andere lectoraten, zowel binnen als buiten KCZI, voor elk lectoraat essentieel. Daarom, en om de slagkracht, focus en massa op het gebied van onderzoek en kennis te vergroten, werken de drie lectoraten zorgtechnologie van KCZI nauw samen op de onderzoeksthema's i) assistive technology en ii) zieken(t)huis (Figuur 5.2).

Binnen het onderzoeksthema 'assistive technology' is het doel om ondersteunende technologie in te zetten om het mensen mogelijk te maken langer, gezonder en fijner thuis onafhankelijk te blijven wonen en functioneren, waarbij 'thuis' ook een verpleeghuis kan zijn. De focus ligt op functiebeperking in plaats van ziektebeeld. Zelfmonitoring, zowel preventief als curatief, is de ondersteunende technologie bij het zelf meten van gezondheidsparameters.

Binnen het onderzoeksthema 'zieken(t)huis' is het doel om technologie in te zetten bij de ontwikkeling van producten en processen ten behoeve van het veilig, gezond en productief werken door zorgprofessionals en van het veilig en spoedig herstellen door patiënten in het ziekenhuis en bij naar thuis verplaatste zorg. De focus ligt op de implementatie en opschaling van kansrijke producten, evenals op onderzoek naar thuismonitoring en zelfonderzoek, met als doel minder ziekenhuisbezoek.



Figuur 5.2: Samenspel tussen de drie lectoraten binnen het KCZI-thema zorgtechnologie (technologie van zorg en welzijn). Door gezamenlijk op te trekken in de overlappende onderzoekgedeelten (paarse gebied) ontstaan focus en massa en wordt de slagkracht groter.

De lectoren zorgtechnologie bewaken samen met drie coördinatoren zorgtechnologie (Thomas Hartjes, Judith Visser en Denise van der Meer-Engelhart) de voortgang en output van de lopende en toekomstige onderzoeksprojecten en -voorstellen en verzorgen de interne en externe vertegenwoordiging naar onderwijs en praktijk, acquisitie/subsidieaanvragen, (hoofd)docentbegeleiding, coördinatie van lectoraat-activiteiten (zoals studentenbijeenkomsten en teammeetings) en communicatie. Dit doen ze in nauwe afstemming met de regisseur zorgtechnologie (José Ermers), die verantwoordelijk is voor het reguliere directeurenoverleg Zorgtech010, waarin naast de KCZI-lectoren zorgtechnologie de directeuren van KZCI (Marleen Goumans), IvG (Jeroen Oversier), EAS (Mirjam van den Bosch) en CMI (Heleen Elferink) participeren.

Samenvattend vormt de onderzoekslijn zorgtechnologie op diverse manieren een mooi dwarsverband. Niet alleen verbindt het thema zorgtechnologie de lectoraten binnen KCZI zelf, maar verbindt het ook KCZI met de diverse opleidingsinstituten en opleidingen van Hogeschool Rotterdam.

Daarnaast geeft het thema zorgtechnologie inhoud aan alle vier maatschappelijke opgaven van Hogeschool Rotterdam, zoals vastgelegd in de *Strategische Agenda 2023-2028* (Hogeschool Rotterdam, 2023) genaamd *Talent voor transitie*. Zorgtechnologie is hét dwarsverband tussen de thema's duurzame delta, vitale gemeenschap, toekomstbestendige economie en slimme & sociale stad. De opgave van zorgtechnologie binnen het thema duurzame delta is dat zorgprofessionals de menselijke gezondheid dienen te beschermen en te bevorderen, en daarmee ook de verantwoordelijkheid hebben om ecosystemen te beschermen en 'planetary health' te bevorderen. Bij het thema vitale gemeenschap is het de opdracht van zorgtechnologie bij uitstek om de toegankelijkheid van (preventie van) gezondheid en zorg voor iedereen te verkleinen en de zelfredzaamheid te bevorderen. Zorgtechnologie en digitale (zelf)zorg zullen binnen de opgave van het thema toekomstbestendige economie bijdragen aan de betaalbaarheid van het toekomstige zorgstelsel en een significante productiviteitsverbetering in het kader van het verwachte arbeidsmarkttekort. En binnen de opgave van het thema slimme & sociale stad vormt digitalisering van de zorgtechnologie en onderliggende infrastructuur het laatste dwarsverband.

## 5.4 Regionale context

Hogeschool Rotterdam ligt aan de Maas in de gemeente Rotterdam, de grootste havenstad van Europa, een dynamische stad met ruim 650.000 Rotterdammers met 170 nationaliteiten. Rotterdam is een stad met een uitgesproken karakter, is energiek en altijd in beweging. Mede door de veelzijdigheid en veelkleurige en -soortige samenstelling van de bevolking, is de stad internationaal bekend om haar vernieuwingsdrift en ruimte voor innovatie. Zo is de stad een solide thuishaven voor multinationals en

internationaal vooraanstaande onderzoeks- en kennisinstellingen, waaronder Erasmus Universiteit Rotterdam, Erasmus MC en Hogeschool Rotterdam. Maar de stad biedt ook aan kleine ondernemers en initiatieven de ruimte om zich te ontwikkelen.

### De zes Rotterdamse opgaven gekoppeld aan de SDG's



Figuur 5.3: De zes opgaven in het eerste SDG-rapport van de gemeente Rotterdam (2023). In 2015 hebben alle 193 landen die lid zijn van de Verenigde Naties de doelen aangenomen. Met deze doelen willen zij in 2030 een duurzame wereld voor iedereen bereiken, waarin niemand wordt buitengesloten. Ook Hogeschool Rotterdam heeft zich aan de SDG's gecommitteerd. Bron afbeelding: Gemeente Rotterdam (2023, p. 12).

Op de website <https://onderwijs010.nl> presenteert Rotterdam het Nieuw Rotterdams Onderwijsbeleid als antwoord op het enorme personeelstekort in het onderwijs en de toegenomen ongelijkheid in onderwijskansen na de coronapandemie. Voor de jongvolwassenen (16-27 jaar) wil Rotterdam dé onderwijsstad van Nederland zijn door als veilige en bruisende studentenstad goede aansluiting bij de arbeidsmarkt te bieden (Gemeente Rotterdam, z.d.).

De gemeente Rotterdam heeft in 2023 het eerste rapport over de Rotterdamse sustainable development goals (SDG's) gepubliceerd. In dit rapport formuleert de stad zeventien SDG's op het gebied van leefbaarheid en veiligheid, maar ook op belangrijke aandachtspunten als armoede en klimaat (Figuur 5.3). Rotterdam wil een prettig leefbare stad zijn voor iedereen, nu en in de toekomst. De ambitie voor SDG-3 (goede gezondheid en welzijn) is dat Rotterdammers gezond en vitaal zijn, passend bij hun situatie en vermogen, waarbij gezonde keuzes toegankelijk zijn en voor de hand liggen. Momenteel zijn Rotterdammers ongezonder dan de rest van de Nederlanders. Zorgen, geldproblemen, werkloosheid, laaggeletterdheid, een slechte woonomgeving en beperkte gezondheidsvaardigheden zijn van invloed op hoe gezond mensen zijn en hoe gezond ze zich voelen én op het (kunnen) maken van gezonde keuzes. Veel Rotterdammers hebben in hun dagelijks leven te maken met deze uitdagingen (Gemeente Rotterdam, 2023). Ik zeg dus tegen gemeente Rotterdam: niet lullen maar poetsen. De lectoraten zorgtechnologie zijn er klaar voor!

In de regio Rijnmond en ook in de provincie Zuid-Holland zijn diverse netwerken, (gezondheids)instanties en bedrijven die dagelijks met de ontwikkeling en toepassing van innovatieve laboratorium- en point of care technologie bezig zijn. Een voorbeeld is de NVKC werkgroep OOR-ZWN waarin klinisch chemici vanuit de Onderwijs- en Opleidingsregio Zuid-West Nederland participeren, en een ideale plaats vormen om samen in de praktijk aan innovaties in de laboratoriumgeneeskunde en point of care technologie te werken. Een ander netwerk is Medical Delta, een samenwerking tussen drie universiteiten, twee universitair medische centra, vier hogescholen, overheden, bedrijven, zorginstellingen en andere partijen in Zuid-Holland. Medical Delta 3.0 kent onderzoeksprogramma's en Living Labs waar voor het lectoraat mogelijkheden tot samenwerking liggen.







# Aandachtsgebied van het lectoraat: impact-ambitie, vraagstelling en voorgenomen onderzoeksprogramma op hoofdlijnen

Dit hoofdstuk behandelt de impact-ambitie en het aandachtsgebied van het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie'. Het voorgenomen onderzoeksprogramma van het lectoraat zal in hoofdlijnen uiteen worden gezet en van enkele concrete projectvoorbeelden voorzien, waarin ook de verbinding van het lectoraat met onderzoek, onderwijs en de praktijk wordt toegelicht.

*"De toegankelijkheid van zorg staat in toenemende mate onder druk, door schaarste aan zorgprofessionals en middelen. Door de inzet van technologie bij de mensen in hun eigen omgeving, kunnen we beter passende zorg verlenen."*

*Jacques Hens, website Hogeschool Rotterdam (hr.nl).*

## 6.1 Impact-ambitie van het lectoraat

Mijn motivatie als lector laboratorium- en point of care technologie komt direct voort uit mijn eigen praktijkervaringen in het medisch laboratorium tijdens de coronapandemie. Voor mij begon de coronacrisis op 13 maart 2020, toen uit acute maatregelen en nieuwsberichten duidelijk werd dat met de uitbraak van het coronavirus ook een acute gezondheids crisis was aangebroken. Niets was meer hetzelfde en alles wat voordien nog normaal was, moest per direct anders. Mensen en middelen werden schaars, protocollen en werkafspraken gingen per acuut op de schop, instrueren van medewerkers en communiceren met patiënten mocht uitsluitend digitaal en zeker niet meer fysiek of persoonlijk. De continuïteit van de patiëntenzorg en laboratoriumdiagnostiek was niet langer meer zeker: het was crisis, en die crisis vroeg per direct om andere oplossingen en handelen.

De lessen die ik in de coronacrisis heb geleerd, wil en kan ik uitstekend gebruiken en toepassen binnen mijn lectoraat aan Hogeschool Rotterdam. Net als in de coronacrisis is de gezondheidszorg ook nu in transitie en staat zij voor grote uitdagingen als het gaat om kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid. De passende inzet van point of care technologie en digitale (zelf)zorg kan hieraan, mits goed geïmplementeerd, een positieve bijdrage leveren, onder andere door het verbeteren van de arbeidsproductiviteit als oplossing voor de krapte op de arbeidsmarkt en door het verplaatsen van zorgdiagnostiek uit het medisch laboratorium naar andere zorgprofessionals en de mensen thuis. Momenteel lijkt zich een ware kennisrevolutie te voltrekken op het gebied van innovatieve zorgtechnologie, kunstmatige intelligentie en miniaturisatie van medische meetapparatuur, wat een enorm potentieel aan mogelijkheden opent op het gebied van innovatieve laboratorium- en point of care technologie. Het is de uitdaging om dit potentieel te ontsluiten en voor iedereen beschikbaar te maken. Om dit te kunnen realiseren is het essentieel dat de zorgprofessionals van de toekomst hier nu al in de praktijk kennis mee maken, en door onderwijs en eigen onderzoek te weten komen welke mogelijkheden zorgtechnologie, mits goed geïmplementeerd, de gezondheidszorg kan bieden.

En dat is precies de ambitie van mijn lectoraat aan Hogeschool Rotterdam!

## 6.2 Onderzoeksprogramma van het lectoraat in hoofdlijnen

Dit lectoraat heeft als opdracht *om de mogelijkheden, barrières en randvoorwaarden te onderzoeken voor het ontwikkelen en uitvoeren van metingen bij mensen in hun eigen omgeving ten behoeve van preventie of monitoring van gezondheids- of zorgvragen.*

Hoe kunnen we als lectoraat labtesten ontwikkelen die gebruikt kunnen worden door mensen die zelf geen laboratorium-ervaring en/of medische kennis hebben? En wat is nodig om deze testen zo groen en duurzaam mogelijk te laten zijn? Inmiddels maakt de point of care technologie al onderdeel uit van het domein digitale (zelf)zorg. In de wetenschap en technologie vindt een explosie aan nieuwe ontwikkelingen plaats waarbij innovatieve technologieën, microfluidica, miniaturisatie en kunstmatige intelligentie in slimme, draagbare medisch-diagnostische point of care meetapparatuur worden samengebracht en gecombineerd. Tegelijkertijd gaan ook op het gebied van digitale sensoren en biosensoren de ontwikkelingen snel.

Om vanuit de opdracht van mijn lectoraat aan deze *explosie* aan nieuwe ontwikkelingen vorm en inhoud te geven, heb ik deze opdracht in de volgende vier vraagstellingen opgedeeld:

1. Hoe kan point of care technologie, ook als onderdeel van de digitale (zelf)zorg, zinvol en betrouwbaar in de praktijk worden toegepast? Door deze vraagstelling met de verschillende opleidingen binnen Hogeschool Rotterdam, waar de zorgprofessionals van de toekomst worden opgeleid, op te pakken, combineer ik het vergroten van de bekendheid met de mogelijkheden van point of care technologie bij de huidige en toekomstige zorgprofessionals enerzijds, met het geven van inzicht in de succesfactoren bij de implementatie en het gebruik van deze technologie in de praktijk anderzijds.
2. Hoe is point of care technologie voor thuis- en ziekenhuisdiagnostiek binnen Hogeschool Rotterdam te ontwikkelen? Met name buiten het ziekenhuislaboratorium en op het gebied van de preventieve (thuis)zorg zijn eenvoudige point of care toepassingen van belang om de zelfredzaamheid en het inzicht in de eigen gezondheidstoestand te vergroten. Door het ontwikkelen van point of care labtesten en gebruik te maken van bio- en digitale sensoren kunnen biomarkers voor bijvoorbeeld infectie en stress (en pijn) voor de thuissituatie en het preventieve domein toepasbaar worden gemaakt en in die situatie door de patiënt zelf gemeten worden. Voor de detectiemethoden is het hierbij van belang om nieuwe (sleutel)technologieën, op bijvoorbeeld het gebied van moleculaire biologie, scheidingstechnieken en sensoren, te combineren en te onderzoeken.
3. Hoe zijn de (medische) data afkomstig uit metingen met innovatieve laboratorium- en point of care technologie te combineren met data-analyse en kunstmatige intelligentie, zodat de uitkomsten begrijpelijk en verantwoord, ook in de thuissituatie en voor niet-zorgprofessionals, inzicht geven in (de eigen, ook preventieve) gezondheidstoestand of diagnose? Om zorgtechnologie voor iedereen toegankelijk te houden is het belangrijk de vaak complexe en grote hoeveelheid data die hieruit gegenereerd wordt, inzichtelijk en interpreteerbaar te maken. De combinatie van point of care technologie met data-analyse en kunstmatige intelligentie is hierbij essentieel.
4. Hoe kan innovatieve laboratorium- en point of care technologie duurzaam en circulair gemaakt worden en zo bijdragen aan de concepten van planetary health en van de sustainable development goals, waarin de gezondheid van de aarde en die van de mens nauw met elkaar verbonden zijn? Deze vraag biedt bij uitstek de kans om onderwijs en (transdisciplinair) onderzoek op dit belangrijke thema binnen Hogeschool Rotterdam vanuit zorgtechnologie verder mede vorm en inhoud te geven.

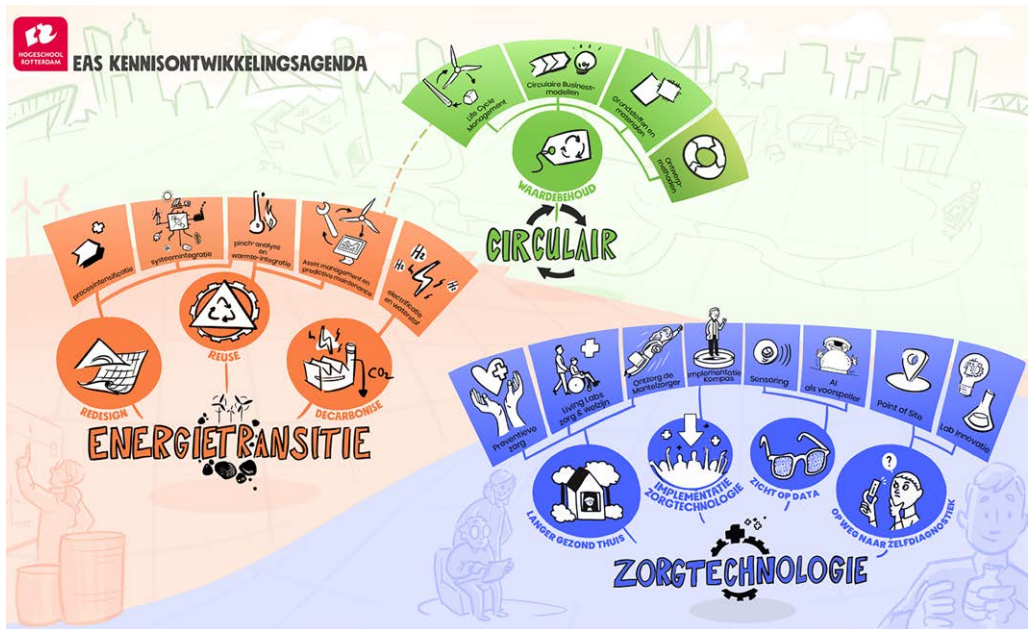
Voordat ik voor elk van deze vier vraagstellingen van het lectoraat (aan de hand van voorbeeldprojecten) de uitwerking naar onderzoek, onderwijs en praktijk beschrijf, geef ik eerst uitleg over hoe zorgtechnologie hierin gepositioneerd is en over de voortrekkersrol die hierin voor het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' is weggelegd. Uitgangspunt hierbij is dat de kennis uit onderzoek ook

moet bijdragen aan het opleiden en afleveren van (zorg)professionals, die daarmee in staat zijn om op basis van state-of-the-art kennis en praktijkervaring invulling te geven aan de noodzakelijke transitie van de zorg. Daarmee gaat het dan niet om het ontwikkelen van nog meer wetenschappelijke kennis en de al in ruime mate aanwezige theorie op het gebied van laboratorium- en point of care technologie, maar vooral om het vertalen en toepassen hiervan in de praktijk, buiten het medisch laboratorium en ook door mensen die niet als zorgprofessional opgeleid zijn.

Om dit met succes te kunnen doen is het essentieel dat de (zorg)professionals tijdens hun opleiding (in aanvulling op de domeinspecifieke kennis en vaardigheden vanuit hun respectievelijke opleidingsrichtingen) toegerust worden met:

1. bekendheid met de mogelijkheden en randvoorwaarden die point of care technologie biedt bij het uitvoeren van metingen bij mensen in hun eigen omgeving ten behoeve van preventie of monitoring van gezondheids- of zorgvragen;
2. inzicht in de samenhang tussen point of care technologie en digitale-data-analyse en de toepassingsmogelijkheden die kunstmatige intelligentie hierbij biedt op het gebied van interpretatie en begrip van testresultaten;
3. de praktische ervaring dat onderzoek en (transdisciplinair) samenwerken positieve en inspirerende bijdragen leveren aan het succesvol en betrouwbaar in de praktijk toepasbaar maken van point of care technologie-oplossingen.

Om hierin te kunnen voorzien, richt het lectoraat zich in eerste instantie vooral op studenten, docenten en onderzoekers bij de opleidingen van het Instituut voor Engineering & Applied Sciences (EAS), maar de sterke ambitie is om waar mogelijk ook zeker aansluiting te zoeken over de volle breedte van Hogeschool Rotterdam. De EAS-kennisontwikkelingsagenda sluit inmiddels aan bij de onderzoeksthema's uit de *Strategische Agenda 2023-2028* (Hogeschool Rotterdam, 2023) en richt zich op: circulaire maakindustrie, energietransitie in haven & stad en zorgtechnologie (Figuur 6.1). Voor EAS is het belangrijk dat het praktijkgerichte onderzoek de docenten in staat stelt om zich op vakinhoud en onderzoeksvaardigheden te professionaliseren en dat het nieuwe kennis en inzichten oplevert voor het werkveld en het onderwijs. Met name de ontwikkelingen binnen de zogenaamde sleuteltechnologieën (zie ook 'Toelichting op gebruikte termen') zijn relevant voor EAS, en in het bijzonder: digitale en informatietechnologie, chemische technologie, nanotechnologie, 'life science' & biotechnologie en 'engineering & fabrication technologies'.



Figuur 6.1: EAS-kennisontwikkelingsagenda 2024, waarin de thema's circulaire maakindustrie, energietransitie in haven & stad en zorgtechnologie verder zijn uitgewerkt en in lijn gebracht met de Strategische Agenda 2023–2028 (Hogeschool Rotterdam, 2023). Bron afbeelding: Van den Bosch, EAS (2024).

Het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' heeft binnen EAS een directe relatie met de opleiding Biologie en Medische Laboratoriumonderzoek (BML). Met het aanbieden van een beroepsopleiding tot medisch analist in de beginjaren 1920 kreeg het beroep van medisch analist in Nederland een gezicht. Voordien voerden artsen zelf hun laboratoriumonderzoek uit, daarbij soms geholpen door dames uit de hogere standen, zoals freules en jonkvrouwen die graag hun tijd nuttig wilden besteden maar niet zelf in hun levensonderhoud hoefden te voorzien en dus vrijwilligerswerk deden. Want het beroep van medisch analist was aanvankelijk vrijwilligerswerk. Met het oprichten in 1946 van de Vereniging van Medische Analisten (VvMA), nu Nederlandse Vereniging van bioMedisch Laboratoriummedewerkers (NVML), veranderde dit en werd wel salaris betaald voor deze verantwoordelijke analytische arbeid (Lauppe-van Meurs, 2023).

De opleiding BML bij Hogeschool Rotterdam leidt studenten op tot laboratorium-analist op het gebied van biochemisch onderzoek, moleculair biologisch onderzoek, medische diagnostiek en (biotechnische) proefdierkunde. Van de vier onderzoeksthema's bij BML zijn er twee ondergebracht bij zorgtechnologie, te weten: i) thuisdiagnostiek (POCT) en

ziekenhuisdiagnostiek en ii) innovatieve labtechnieken en data-analyse/kunstmatige intelligentie (AI).

Het onderzoeksthema thuisdiagnostiek (POCT) en ziekenhuisdiagnostiek (met regisseur Monique van der Wardt-Kester) heeft als onderzoeksprojecten:

- Meten van stress (en pijn) /kwantitatieve analyse van cortisol met behulp van ELISA. Betrokken sleuteltechnologieën hierbij zijn ELISA, diagnostische validatie en data-analyse.
- Moleculairbiologische detectiemethoden ten behoeve van diverse biomarkers. Betrokken sleuteltechnologieën hierbij zijn met name moleculairbiologisch: aptameren, nanobodies, next gen sequencing (MinION), CRISPR-Cas, klonering en data-analyse.
- Colorimetrische detectiesystemen ten behoeve van diverse biomarkers (in samenwerking met Gennady Oshovsky, lector 'Duurzame (bio)chemische innovatie' vanuit CoE HR-Tech. Betrokken sleuteltechnologieën hierbij zijn UV-VIS-spectrometrie, dropcast-spot-analyse, diagnostische validatie en data-analyse.

Deze onderzoeksprojecten zijn in het onderwijs ondergebracht in de BML-minoren biochemische research, moleculaire biologie research en diagnostiek.

Het onderzoeksthema innovatieve labtechnieken en data-analyse/kunstmatige intelligentie (AI) (met regisseur Eddy van der Linden) is een samenwerking met Mark Scheper en Tim Hulsen, beiden lector 'AI en Data Supported Healthcare' en betrokken bij HR Datalab Healthcare (KCZI), en heeft als onderzoeksprojecten:

- FPLC-, HPLC- en LC-MS-scheidingstechnieken ten behoeve van diagnostische toepassingen. Betrokken sleuteltechnologieën hierbij zijn FPLC, HPLC, LC-MS en data-analyse.
- Mouse-touchscreenproject en data-analyse en AI-toepassingen bij de gedragsanalyse van (proef)dieren. Betrokken sleuteltechnologieën hierbij zijn gedragsanalyse-assays met proefdieren en data-analyse.
- Vitamine B12-deficiëntie en data-analyse en AI-toepassingen op patiëntgerelateerde datasets. Betrokken sleuteltechnologieën hierbij zijn data-analyse en AI.

Deze onderzoeksprojecten zijn in het onderwijs ondergebracht in de BML-minoren biochemische research, diagnostiek en proefdierkunde.

Parallel aan de focus van het lectoraat op EAS en de opleiding BML in het bijzonder, leent de eerste vraagstelling van het lectoraat (hoe kan point of care technologie, als onderdeel van de digitale (zelf)zorg, zinvol en betrouwbaar in de praktijk worden

toegepast?) zich bij uitstek om tussen de verschillende opleidingen binnen Hogeschool Rotterdam (transdisciplinaire) samenwerkingsrelaties en verbindingen te realiseren. Die verbinding kan gelegd worden door met de betrokken opleidingen in de domeinen media & informatietechnologie, gezondheidszorg, engineering, economie en applied science te werken aan enerzijds het vergroten van de bekendheid met de mogelijkheden van point of care technologie bij de zorgprofessionals en anderzijds het geven van inzicht in de succesfactoren bij de implementatie en het gebruik van deze technologie in de praktijk. Hiermee loopt Hogeschool Rotterdam voor op het project 'Opleiden 2025' van de Federatie Medisch Specialististen, waarin een vernieuwde opleidingsstructuur geschetst wordt, waarin de verbinding tussen de verschillende medisch-specialistische opleidingen wordt versterkt (Netten en al., 2023). Door bij alle instituten en opleidingen binnen Hogeschool Rotterdam aan te kloppen en met de (hoofd)docenten en docent-onderzoekers in gesprek te gaan over hoe deze vraagstelling aansluit bij de invulling van hun domeinspecifieke onderwijs- en onderzoeksprogramma, komen er ongetwijfeld mogelijkheden op tafel waarin met studenten in het onderwijs en onderzoek (transdisciplinair) gewerkt kan worden aan projecten binnen of aanpalend aan deze vraagstelling van het lectoraat. Te denken valt hierbij bijvoorbeeld aan:

- Fysiotherapie: combinatie van val-/beweegsensoren met biosensoren voor stress of vitamine D;
- Mens & Techniek: ontwikkeling van POCUS waarbij 3D-fantomen ontwikkeld worden, die ingezet kunnen worden bij Verpleegkunde en Verloskunde;
- Verloskunde: inzetbaarheid van point of care technologie in de neonatale periode;
- CMI: inzet van gezondheidsapps in combinatie met POCT-data;
- CMI: ontwikkeling van begrijpelijke gebruikshandleidingen om point of care testing thuis betrouwbaar en juist uit te kunnen voeren, ook door laag-geletterden;
- Verpleegkunde: beantwoorden van de vraag 'hoe bepalen point of care metingen het beleid van de patiëntenzorg?';
- Et cetera, want deze lijst is niet uitputtend, maar nog langer te maken.

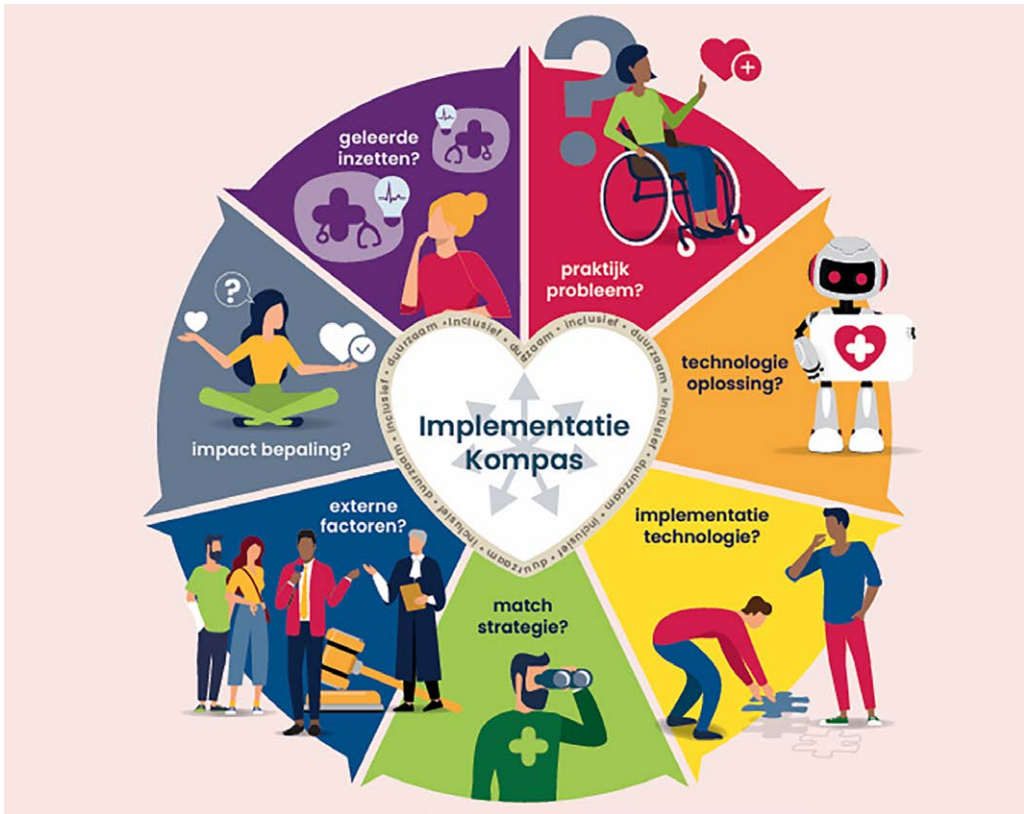
### 6.3 Onderzoeksprogramma van het lectoraat uitgewerkt in voorbeeldprojecten

In deze paragraaf beschrijf ik voor elk van de vier vraagstellingen van het lectoraat de uitwerking naar onderzoek, onderwijs en praktijk aan de hand van voorbeeldprojecten bij die vraagstellingen.

#### 6.3.1 Voorbeeldprojecten bij de eerste vraagstelling

De eerste onderzoeksvraag van het lectoraat is: hoe kan point of care technologie, als onderdeel van de digitale (zelf)zorg, zinvol en betrouwbaar in de praktijk worden toegepast? Om zorgtechnologie effectief en succesvol te implementeren in de (zorg) praktijk, wordt nauw samengewerkt met het lectoraat 'Implementatie zorgtechnologie'

van Helma Kaptein. Het door haar ontwikkelde 'implementatiekompas' biedt namelijk het juiste instrument waarmee vooraf helder kan worden gemaakt welke aspecten voor een succesvolle implementatie van point of care technologie opgepakt moeten worden (Figuur 6.2). Deze instrumenten worden waar mogelijk in de beschreven voorbeeldprojecten toegepast.



Figuur 6.2: Het implementatiekompas kan worden gebruikt bij zowel de ontwikkeling van nieuwe (zorg) technologie als bij de implementatie van nieuwe of bestaande technologie. Bron figuur: Kaptein (2022).

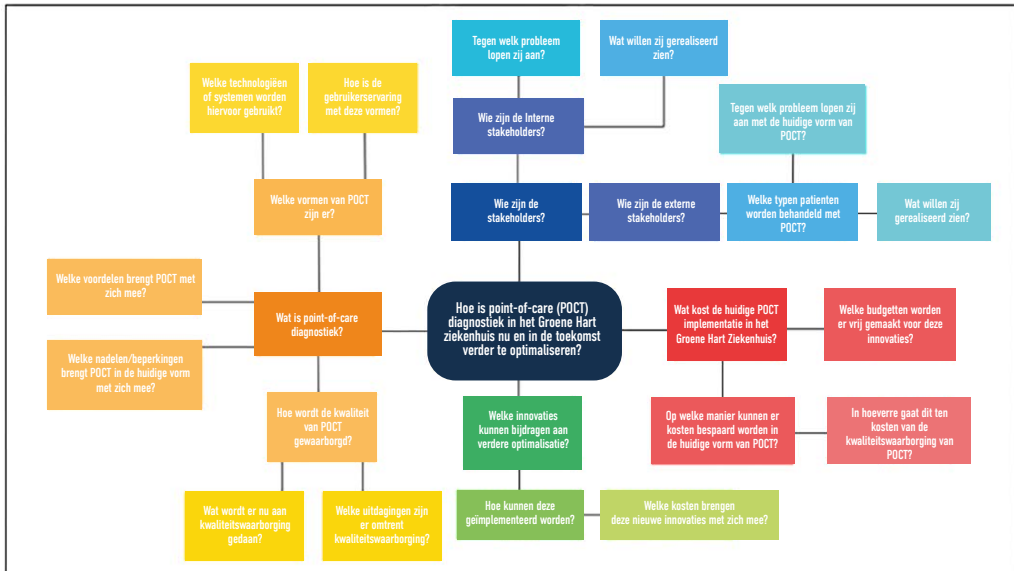


## Voorbeeldproject: optimalisatie van het proces van de POCT-diagnostiek in ziekenhuis en bij huisarts

In het Groene Hart Ziekenhuis Gouda is de POCT-analist (Dyanne Vergeer) van het centrale Klinisch Chemisch en Hematologische Laboratorium (KCHL) verantwoordelijk voor de inzetbaarheid van het alsmaar groeiend arsenaal aan point of care technologie, waarmee direct bij de patiënt (laboratorium)diagnostiek wordt uitgevoerd en op basis van de uitslagen medisch wordt gehandeld. Het afnemen van laboratoriumtesten in het ziekenhuis en voor huisartsen gebeurt nu doorgaans door medisch analisten in een centraal TLA-georganiseerde laboratoriumomgeving. Bij point of care testing daarentegen is het niet de medisch analist maar de zorgverlener of patiënt zelf die de diagnostische handeling uitvoert. Binnen het ziekenhuis wordt point of care testing op diverse plekken in het zorgproces ingezet. De coördinatie hiervan gebeurt vanuit het (centrale) laboratorium. Uitdaging hierbij is dat de diagnostische resultaten betrouwbaar en zinvol in het medische zorgproces moeten kunnen worden toegepast. Vraagstukken die daarbij optreden zijn beschikbaarheid, betrouwbaarheid, scholing, kwaliteitsborging en datamanagement.

In het kader van het semester 6-programma 'zorgingenieur van de toekomst' onderzoeken vier studenten van verschillende opleidingen hoe point of care testdiagnostiek in het ziekenhuis en bij de huisarts nu en in de toekomst verder geoptimaliseerd kan worden. Hoofdvraag van dit onderzoeksproject is welke risico's er zijn in het huidige proces van de point of care testmetingen van de infectiemarker CRP in de eerstelijnhuisartspraktijken en van de glucosebepaling op de diverse (verpleeg) afdelingen van het Groene Hart Ziekenhuis, hierbij rekening houdend met het centraal stellen van het belang van de patiënt.

Op basis van diverse te formuleren deelvragen worden de risico's en mogelijkheden in kaart gebracht voor het optimaliseren van de verschillende processen van point of care technologie (Figuur 6.3). Enerzijds vergroten de studenten op deze manier als zorgprofessionals van de toekomst hun eigen bekendheid met de (on)mogelijkheden van point of care technologie en anderzijds verschaft het inzicht aan hen in de succesfactoren bij implementatie en mogelijke verdere optimalisatie van deze technologie in de praktijk.



Figuur 6.3: Uitwerking van de hoofdvraag in diverse deelvragen binnen het onderzoeksproject 'projectoptimalisatie van POCT-diagnostiek in ziekenhuis en bij huisarts'. De figuur is met toestemming overgenomen uit het adviesrapport *De optimalisatie van point-of-care testing in het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda* (Frieling et al., 2024). Dit rapport is in de periode van februari 2024 tot juni 2024 geschreven door studenten aan de Hogeschool Rotterdam: Twan Frieling (Bedrijfskunde), Dylan van der Hulst (Global Marketing en Sales), Maria van der Linden (Bedrijfskunde) en Daphne Stunnenberg (Mens & Techniek), in het kader van semester 6-programma 'zorgingenieur van de toekomst' van Hogeschool Rotterdam.

## Voorbeeldproject: point of care testing van hartmarker troponine in de ambulance

Voor de opleiding Medische Hulpverlening van het Instituut voor Gezondheidszorg (ivG) heeft Valerie Koeken (hoofddocent) drie onderzoeklijnen geformuleerd: i) professionele identiteit en welzijn van de medisch hulpverlener, ii) effectieve zorgverlening in de acute en intensieve zorg en iii) persoonsgerichte zorg van de acuut en/of intensief zieke patiënt. De onderzoeklijn 'effectieve zorgverlening in de acute en intensieve zorg' richt zich op de toegankelijkheid van de acute zorg en het duurzaam en passend inrichten daarvan. Technische ontwikkelingen, zoals point of care testing, kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan die transformatie naar passende zorg, bijvoorbeeld doordat een ambulance-eenheid ter plaatse de patiënt beoordeelt en zorg levert, waardoor er geen sprake is van vervoer naar het ziekenhuis. Dit heeft geresulteerd in dit tweede voorbeeldproject, waarin het onderzoek binnen het lectoraat, het onderwijs voor de opleiding Medische Hulpverlening en de praktijk samenkomen. In dit voorbeeldproject wordt de point of care toepassing van hartmarker troponine en ook andere diagnostische testen in de ambulance geëvalueerd op het gekozen behandeltraject voor de acuut zieke patiënt. Studies tonen namelijk aan dat

slechts een klein deel van patiënten met als klacht 'pijn op de borst' een acuut hartinfarct (acuut coronair syndroom ofwel ACS) heeft waarvoor spoedbehandeling in het ziekenhuis nodig is. Het goed onderscheid kunnen maken tussen een acuut hartinfarct en andere, vaak niet levensbedreigende ziektes, is een diagnostische uitdaging (Manten et al., 2023). Jaarlijks melden zich zo'n 180.000 patiënten met pijn op de borst bij de huisartsenposten (Ramerman et al., 2023). De triagist op de huisartsenpost voert dan eerst een ABCDE-check uit waarbij luchtwegen (Airway), ademhaling (Breathing), hartritme en eventuele bloedingen (Circulation), bewustzijn (Disability) en omgeving (Environment) worden beoordeeld volgens de NHG-richtlijnen. Daarna opent de triagist de ingangsklacht 'pijn thorax' van de Nederlandse Triage Standaard (NTS), een semiautomatische beslisondersteuning. Na het invullen van de hiërarchisch geordende vragen genereert de NTS een urgentiecode (van U1 = zeer hoge urgentie, tot U5 = lage urgentie) die belangrijk is voor de vervolgacties: het sturen van een ambulance, bezoek aan de huisarts of een zelfzorgadvies. Uit recente evaluaties komt naar voren dat ook bij ervaren triagisten en huisartsen de met de NTS gegenereerde urgentiecodes ondermaats presteren als voorspeller van een acuut hartinfarct of een andere levensbedreigende aandoening (sensitiviteit: 73-83 procent; specificiteit: 42-43 procent) (Manten et al., 2023). Om de voorspelling te verbeteren, zou enerzijds de triagesoftware aangepast kunnen worden, maar het is eenvoudiger, sneller en goedkoper om de troponine-sneltest op de huisartsenposten of in de ambulance te introduceren. Troponine is een eiwit dat uitsluitend in de hartspier voorkomt en belangrijk is bij het samentrekken en ontspannen van het hart. Bij hartschade zoals bij een acuut hartinfarct komt het troponine vrij in het bloed. Eenmaal aanwezig in het bloed kan het troponine zeer gevoelig en al binnen een uur na het ontstaan van het hartinfarct diagnostisch gemeten worden met een daarvoor gevalideerde point of care troponine-labtest.

De point of care troponine-labtest wordt als succesvol toegepast bij ambulancepatiënten. Hiervoor hebben Poldervaart et al. (2017) een eenvoudig te gebruiken HEART-score ontwikkeld, waarbij HEART staat voor history, electrocardiogram, age, risk en troponine. Voor de HEART-score krijgt de patiënt met pijn op de borst punten voor klachten (history), electrocardiogrampatroon (ECG-patroon), leeftijd (age), aanwezigheid van risicofactoren en de uitslag van de troponine-hartmarkertest (Figuur 6.4). Bij een derde van de patiënten is de HEART-score laag (1 tot 3) en is geen verdere behandeling nodig. Deze HEART-score in combinatie met een point of care troponine-labtest blijkt ook door het ambulancepersoneel gebruikt te kunnen worden om de beslissen of een patiënt met pijn op de borst al dan niet meegenomen moet worden naar het ziekenhuis of gewoon thuis kan blijven (Camaro et al., 2023). Ervan uitgaand dat ruim 600 euro aan kosten per 'pijn op de borst'-patiënt bespaart en dat alle ruim 700 Nederlandse ambulances deze point of care troponine-labtest gaan toepassen, zou dat ongeveer 48 miljoen euro per jaar besparen. De uitdaging waar we als lectoraat nu voor staan, is om dit ook in de praktijk te implementeren en waar te maken. En mogelijk kan het nog

interessanter worden als nog andere nieuwe biomarkers in het HEART-algoritme worden opgenomen. Growth differentiation factor 15 zou bijvoorbeeld zo'n biomarker kunnen zijn, waarvan bekend is dat toegenomen concentraties in het bloed samengaan met toegenomen risico op overlijden aan een cardiovasculaire aandoening (Myrmet et al, 2023).

Samenvattend is dit een voorbeeldproject waarin studenten Medische Hulpverlening als toekomstig zorgverleners op de ambulance inzicht krijgen in de mogelijkheden die de inzet van point of care technologie op de ambulance biedt, maar ook onderzoeken welke factoren bijdragen aan een succesvolle implementatie en succesvol gebruik van deze technologie in de praktijk.

<b>HEART-score voor patiënten met pijn op de borst</b>		
<b>History (Anamnese)</b>	Sterk verdacht	2
	Matig verdacht	1
	Niet verdacht	0
<b>ECG</b>	Significante ST-deviatie	2
	Niet-specifieke repolarisatiestoornis / LBTB / Pacemaker-ritme	1
	Normaal	0
<b>Age (Leeftijd)</b>	≥ 65 jaar	2
	45 – 65 jaar	1
	≤ 45 jaar	0
<b>Risk factors</b>	≥ 3 risicofactoren óf voorgeschiedenis atherosclerose	2
	1 of 2 risicofactoren	1
	Geen bekende risicofactoren	0
<b>Troponin</b>	≥ 3x normale waarde	2
	1–3x normale waarde	1
	≤ normale waarde	0
		<b>Totaal</b>

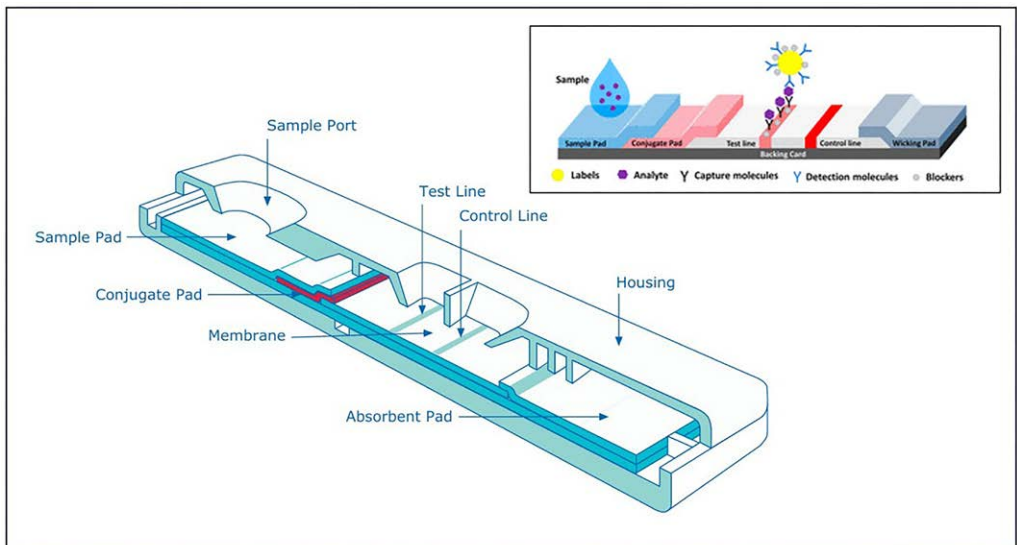
#### **Risicofactoren voor atherosclerose:**

Hypercholesterolemie	Roken
Hypertensie	Positieve familie anamnese
Diabetes Mellitus	Overgewicht (BMI>30)

*Figuur 6.4. HEART-score van een patiënt met pijn op de borst, waarbij de score wordt gebruikt om te bepalen hoe groot het risico is dat de patiënt een acute hartinfarct heeft. Bron figuur: HEART Study (2019).*

### 6.3.2 Voorbeeldprojecten bij de tweede vraagstelling

De tweede onderzoeksvraag van het lectoraat is: hoe is point of care technologie voor thuis- en ziekenhuisdiagnostiek zelf binnen Hogeschool Rotterdam te ontwikkelen? Met name buiten het ziekenhuislaboratorium en op het gebied van de preventieve (thuis) zorg zijn eenvoudige point of care toepassingen van belang voor het vergroten van de zelfredzaamheid en het inzicht in de eigen gezondheidstoestand. Door het ontwikkelen van point of care labtesten en gebruik te maken van bio- en digitale sensoren kunnen biomarkers voor bijvoorbeeld infectie en stress (en pijn) ook toepasbaar worden gemaakt voor de thuissituatie en in het preventieve domein, en in die situatie ook zelf gemeten worden. Voor de detectiemethoden is het hierbij van belang dat nieuwe (sleutel)technologieën, zoals op het gebied van moleculaire biologie, scheidingstechnieken en sensoren worden gecombineerd en onderzocht, zoals in onderstaande voorbeeldprojecten het geval is.



Figuur 6.5: Voorbeeld van een laterale-flowtest (LFT), waarin patiëntmateriaal boven in de 'sample port' op de 'sample pad' wordt aangebracht, dat daarna met het te meten analiet door het papieren membraan op de drager (backing card) naar de 'absorbent pad' aan de onderkant van de behuizing ('housing') diffundeert. Tijdens deze diffusie passeert het analiet de 'conjugate pad', waar het analiet aan het label bindt, en vervolgens op de papieren membraan al dan niet de testlijn en controlelijn van de LFT met kleuren zichtbaar worden om afgelezen te kunnen worden. Bron figuur: Liu, Zhan et al. (2021).

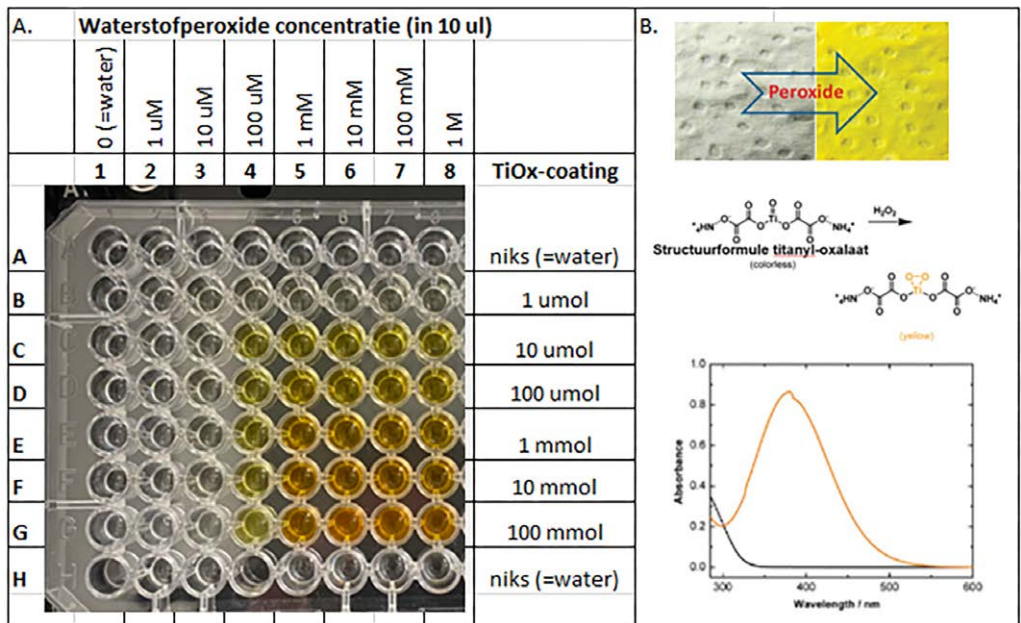
## Voorbeeldproject: ontwikkeling van een innovatieve point of care labtest voor het aantonen van een infectie

Een voorbeeldproject waarin onderzoek, onderwijs en praktijk samenkomen is het ontwikkelen van laterale-flowtesten (LFT's) waarmee point of care infecties aan te tonen zijn. Voor het aantonen van een infectie bij een patiënt met een acute-fase-reactie, wordt enerzijds gebruik gemaakt van de verhoogde aanwezigheid van waterstofperoxide tijdens zo'n infectie en anderzijds van de verhoogde aanwezigheid van acute-fase-eiwitten zoals CRP en interleukine-6. De LFT is een op papier gebaseerde point of care labtest, vergelijkbaar met de coronasneltest thuis, die vanwege de geringe kosten en het snelle en eenvoudige gebruik een brede toepasbaarheid kent (Figuur 6.5). Commercieel verkrijgbare LFT's beschikken echter vaak over een significant lagere sensitiviteit en specificiteit dan de standaardlaboratoriumtesten, waardoor LFT's toch maar beperkt worden ingezet bij ziekte (Liu, Zhan et al, 2021). Maar als de LFT wordt gecombineerd met concentratietechnieken, testoptimalisatie en signaalversterking en hier bovendien ook moleculaire technieken op worden toegepast met gebruik van nanobodies en aptameren, is het mogelijk de sensitiviteit van de LFT's zelfs tot PCR-niveau te verbeteren.

Een nanobody is een klein fragment van een antilichaam, ongeveer 15 kDa groot, dat met moleculaire technieken gemaakt wordt en dat makkelijker dan een antilichaam, met een grootte van ongeveer 150 kDa, ook moeilijk toegankelijke epitopen (plekken op het eiwit dat met de test moet worden aangetoond) herkennen en hieraan binden. Bovendien hebben nanobodies door het lagere aantal geladen groepen minder last van kruisreacties dan antilichamen.

Aptameren zijn enkelstrengse oligonucleotiden (doorgaans 20 tot 60 nucleotiden), die met moleculairbiologische technieken worden geselecteerd en opgewerkt. In vergelijking met antilichamen en nanobodies zijn aptameren thermisch en chemisch stabiel, vertonen ze minder variabiliteit tussen verschillende batches, hebben ze betere affiniteitskinetiek en lagere dissociatieconstanten, en zijn ze gemakkelijker op het papieren oppervlak van LFT's vast te maken, waardoor betrouwbaardere en nauwkeurige LFT's verkregen kunnen worden. Bovendien kunnen antilichamen en nanobodies alleen immunogene moleculen detecteren (d.w.z. eiwitten en haptenen), terwijl aptameren elk type doelmolecuul kunnen detecteren, ongeacht of het wel of niet immunogene eigenschappen heeft. Ook draagt de betere stabiliteit van aptameren ertoe bij dat ze hun hoge affiniteit en specificiteit behouden onder verschillende testomstandigheden. Aptameren zijn daarom veelbelovend als het gaat om in plaats van de gebruikelijke antilichamen, in point of care testing met LFT's toe te passen.

In dit voorbeeldproject worden enerzijds door het toepassen van nanobodies en aptameren door BML-studenten Moleculaire Biologie (en BML-docenten Jos Veldscholte en Hülya Yilmaz) in semester 6 point of care testing LFT's voor interleukine-6 ontwikkeld, die uiteindelijk op materialen van patiënten met en zonder infectie worden getest in het medisch laboratorium. Anderzijds wordt door het toepassen van titaniumoxalaat een colorimetrische point of care dropcast-spot-labtest ontwikkeld om waterstofperoxide dat tijdens infectie vrijkomt (Rong et al., 2016), te kunnen detecteren. Van titaniumoxalaat is bekend dat het op papier en ook in oplossing in de aanwezigheid van waterstofperoxide een gele kleurreactie vertoont (Sellers, 1980; Lai et al., 2017; Xu et al., 2011) (Figuur 6.6). In dit voorbeeldproject werken de opleiding BML (student Armend Muminovic en hoofddocent Monique van der Wardt-Kester), CoE HR-Tech (lector 'Duurzame (bio)chemische innovatie' Gennady Oshovsky) en het KCHL Groene Hart Ziekenhuis (de auteur als klinisch chemicus) nauw samen.



Figuur 6.6: Kleuromslag naar geel van titaniumoxalaat in aanwezigheid van waterstofperoxide. A: Elisa-plaat waarin van links (kolom 1) naar rechts (kolom 8) toenemende hoeveelheden waterstofperoxide en van boven (rij A) naar beneden (rij G) toenemende hoeveelheden titanyl-oxalaat (TiOx) aanwezig zijn. Experiment uitgevoerd door Armend Muminovic, juni 2024, KCHL Groene Hart Ziekenhuis Gouda. B: Structuurformule en absorptiespectrum waarin de gele kleuromslag (bij 380 nm) zichtbaar is van titanyl-oxalaat na reactie met waterstofperoxide. Bron figuur B: Xu et al. (2011).

## Voorbeeldproject: inzet van innovatieve point of care technologie voor het aantonen van stress

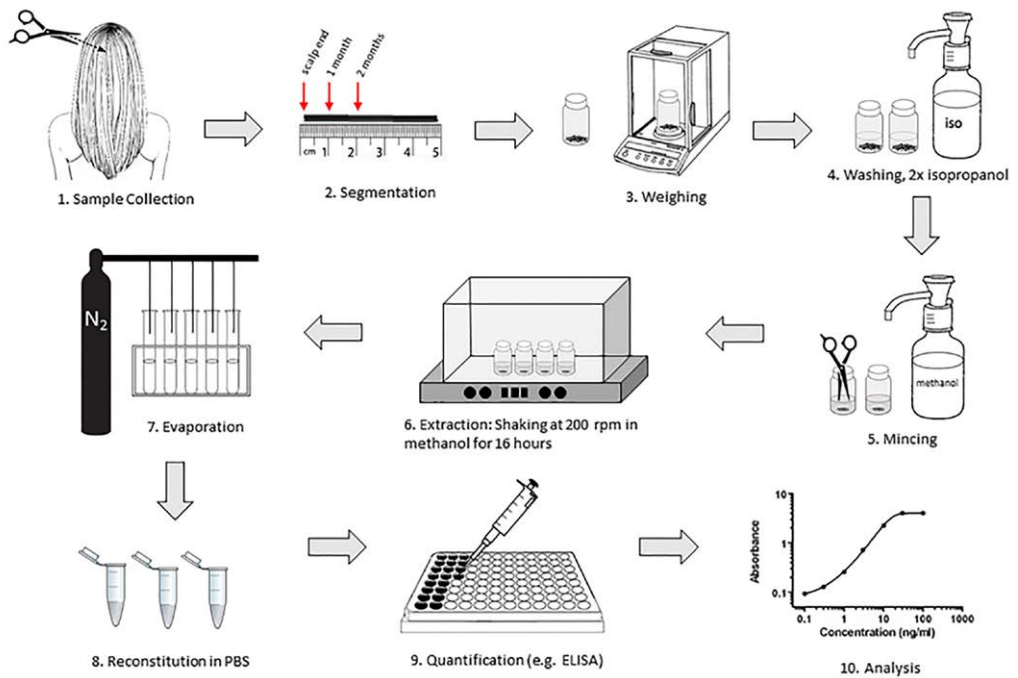
In hoofdstuk 4 is de rol en het belang van cortisol als biomarker voor stress in detail besproken. In dit voorbeeldproject waarin onderzoek, onderwijs en praktijk samenkomen, draait het om het ontwikkelen van diverse meettechnieken (point of care labtesten, bindingsanalyse [ELISA] en LC-MS-scheidingstechnieken) om het stresshormoon cortisol in bloed, urine, speeksel en haar aan te kunnen tonen. In een eerdere fase is al in een samenwerking tussen Lennard Voogt (lector 'Complexe pijn'), Monique van der Wardt-Kester (BML-docent) en Sjoerd van den Berg, Yolanda de Rijke en Ron van Schaik (afdelingen Klinische Chemie en Interne Geneeskunde van het Erasmus MC) onderzocht of stress en pijn verhoogde waarden aan cortisol en alfa-amylase bij patiënten lieten zien. In dit voorbeeldproject wordt tijdens semester 6 door BML-studenten (samen met BML-docenten Eddy van der Linden, Roel de Nooijer, Monique van der Wardt-Kester, Hülya Yilmaz en Jos Veldscholte) gewerkt aan het ontwikkelen van betrouwbare methoden voor het meten van cortisol in de diverse patiëntmaterialen. Ook de mogelijkheid om met aptameren cortisol in speeksel te meten met een point of care testing LFT, wordt in dit project onderzocht (Dalirirad et al., 2020). Voor het verzamelen van speeksel en haren hoeft geen bloedafname of vingerprik plaats te vinden en zo vormt deze labtest een bruikbaar alternatief voor het meten van cortisol bij patiënten.

De cortisolconcentratie in haren is betrouwbaar te meten met de competitieve solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; ook luminescence immunoassay ofwel LIA of radio immunoassay ofwel RIA genoemd) en met gecombineerde vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (liquid chromatography-mass spectrometry ofwel LC-MS/MS). Van de ELISA-methode, die uit verschillende stappen bestaat (Figuur 6.7), is bekend dat deze in hogere absolute cortisolwaarden resulteert dan de LC-MS/MS-methode, omdat de laatste specifiek is. Omdat de vergelijkingen van de cortisolconcentraties in haren met de cortisolconcentraties in speeksel hebben geleid tot gemengde bevindingen, is nog meer onderzoek nodig om duidelijk te krijgen welke aspecten van het dagelijkse speekselprofiel het meest overeenkomen met het cortisol in haren en welke tijdsintervallen tussen speeksel- en haarbemonstering hierbij van toepassing zijn, ook rekening houdend met de snelheid van haargroei (Solorzano et al., 2023). Belangrijke voordelen van de meting van haarcortisol ten opzichte van speekselcortisol zijn de relatief makkelijke verkrijging (met schaar of scheermes, dus niet invasief), de eenvoudige opslag van het monstermateriaal en de lage gevoeligheid voor typische concentratieschommelingen, zoals door het dag-nachtritme, alcoholgebruik, anticonceptiegebruik of acute stress. Hierdoor onderscheidt haarcortisol zich van speeksel-, bloed- of urinecortisol als manieren om chronische stress te meten (Greff et al., 2019). Daar staat tegenover dat zon- en UV-licht het cortisolgehalte in haar doen afnemen (Wester et al., 2016) en ook met chemische kleurspoelingen van het haar moet bij de interpretatie van de cortisolwaarden in haar rekening gehouden worden. De haarcortisolmeting blijkt ook bij dieren goed toepasbaar



te zijn en te correleren met een breed scala aan stressoren en pathologische aandoeningen waarbij langdurige cortisolsecretie optreedt. Maar om de onderliggende mechanismen van cortisolopname in haren en haargroeiemarken bij de diverse diersoorten beter te begrijpen, is ook hier nog meer onderzoek nodig (Heimbürge et al., 2016). De mogelijkheid om cortisol en/of corticosteron in het haar van proefdieren te kunnen meten, zal ook in de BML-minor proefdierkunde (Joep van Esch, BML-docent) ingezet worden (Gong et al., 2015).

Ook zullen in samenwerking met de opleiding Electrotechniek (Stefan Groot Nibbelink, EAS-docent) de mogelijkheden om tot bio- en digitale sensoren voor het meten van stress te komen, worden onderzocht. Door de data verkregen met stress-sensoren te combineren met de data uit biologische cortisol is het wellicht mogelijk de betrouwbaarheid van deze stress-sensoren in de thuissituatie en het preventieve domein beter te valideren en voor zelf meten toepasbaar te maken.



*Figuur 6.7: Standaardmethode en -processtappen om cortisol in haren te meten met een ELISA. Achtereenvolgens: 1) haren verzamelen, 2) haren in stukken knippen [waarbij de haarlengte van de stukken de tijdsperiode bepalen], 3) haren wegen, 4) haren wassen, 5) haren in stukjes knippen, 6) cortisol extraheren met methanol, 7) extract droogdampen en 8) in testbuffer het hiermee verkregen cortisol oplossen en met 9) ELISA meten en 10) analyseren. Bron figuur: Greff et al. (2019).*

### 6.3.3 Voorbeeldproject bij de derde vraagstelling

De derde onderzoeksvraag van het lectoraat is: hoe zijn de (medische) data afkomstig uit het toepassen van innovatieve laboratorium- en point of care technologie te combineren met data-analyse en kunstmatige intelligentie zodat de uitkomsten begrijpelijk en verantwoord, ook in de thuissituatie en voor niet-zorgprofessionals, inzicht geven in (de eigen) gezondheidstoestand of diagnose?

Om zorgtechnologie voor iedereen toegankelijk te houden, is het belangrijk de vaak complexe en grote hoeveelheid data die hieruit gegenereerd wordt, inzichtelijk en begrijpelijk te maken. Het is daarom belangrijk om de combinatie van point of care technologie met data-analyse en kunstmatige intelligentie in de praktijk te onderzoeken. Hieronder een voorbeeldproject van hoe dat vanuit het lectoraat wordt gedaan.

#### Voorbeeldproject: data-analyse voor vitamine B12-diagnostiek

In het gehonoreerde SIA-KIEM 2023-subsidieproject 'Vitamine B12' werken het B12 Institute (Clara Plattel, B12 Institute Research Foundation), de afdeling Klinische Chemie van Erasmus MC (Jolande Vis), BML-studenten, een docent-onderzoeker (Eddy van der Linden) en hoofddocent (Monique van der Wardt-Kester) van BML (EAS) en dit lectoraat samen aan het analyseren van een bestaande verzameling data afkomstig uit anamneses, vragenlijsten en laboratoriumresultaten van patiënten met aan vitamine B12-tekort (B12-deficiëntie) gerelateerde klachten. Door de analyse van de patiënt- en laboratoriumgegevens worden subgroepen geïdentificeerd en relaties gelegd met objectiveerbare klachten die aan vitamine B12 zijn toe te schrijven, met de diagnostische afwegingen en de mate waarin de NHG-richtlijn voor de behandeling vitamine B12-tekort daarbij gevolgd is. Vitamine B12-deficiëntie is een veel voorkomende aandoening die, wanneer deze niet op tijd wordt opgemerkt, uiteindelijk kan leiden tot ernstige neurologische klachten en blijvende invaliditeit. Door de specifieke klachten, het gebrek aan goede biomarkers en onduidelijke richtlijnen is de diagnose complex. Dit kan leiden tot een vertraagde of gemiste diagnose of het vroegtijdig stoppen van de behandeling, waardoor klachten terugkeren of verergeren, leidend tot enorme zorgkosten en onnodig persoonlijk leed. Patiënten met B12-gerelateerde klachten die door de eerste-of tweedelijnszorg niet of niet meer goed worden behandeld, melden zich op doorverwijzing vaak bij het B12 Institute. Het B12 Institute beschikt hierdoor over een uniek cohort patiënten waarbij mogelijk de diagnose is gemist of de behandeling niet adequaat is geweest. Uitdaging hierbij is dat de combinatie van specifieke klachten en minder goede testeigenschappen van de biomarkers het lastig maakt om een B12-deficiëntie vast te stellen of uit te sluiten. Verder zijn er mogelijk meerdere subpopulaties van patiënten die zich om verschillende redenen afwijkend gedragen binnen de huidige diagnostiek en zo buiten het reguliere circuit van de gezondheidszorg dreigen te vallen.

Eén van de doelstellingen in dit voorbeeldproject is om in een volgende fase in samenwerking met Data Supported Healthcare en HR Datalab Healthcare van KCZI (lectoren 'AI & Data Supported Healthcare' Mark Scheper en Tim Hulsen, HR Datalab Healthcare van KCZI en BML-docent Vincent de Beer) met gebruik van kunstmatige intelligentie een analyse uit te voeren op de digitale dossiers van de patiënten met aan vitamine B12 gerelateerde klachten, te onderzoeken om zo mogelijke voorspellers, indicatoren of verbanden te vinden en te verklaren waarom deze patiënten deze klachten ervaren en in de eerste lijn niet de passende zorg ontvangen. Data Supported Healthcare en HR Datalab Healthcare (KCZI) hebben in samenwerking met CMI en Erasmus MC aangetoond over een lerend AI-computermodel te beschikken waarmee deze vraagstelling onderzocht kan worden (Van Velzen et., 2023).

### **6.3.4 Voorbeeldprojecten bij de vierde vraagstelling**

De vierde onderzoeksvraag van het lectoraat is: hoe kan innovatieve laboratorium- en point of care technologie duurzaam en circulair gemaakt worden en zo bijdragen aan de concepten van planetary health en van sustainable development goals, waarin de gezondheid van de aarde en die van de mens nauw met elkaar verbonden zijn? Dit is een vraag die binnen elk lectoraat en hogeschoolbreed gesteld kan en zou moeten worden. In *Benchmarkrapport Sustainability 2023* (Liem et al., 2023), dat is opgesteld door 'Studenten voor Morgen', is een ranglijst voor duurzaamheid in het hoger onderwijs van Nederland opgenomen. Van de maximaal 360 te behalen punten, haalt Hogeschool Rotterdam 270 punten, goed voor een dertiende plek op de lijst met 33 hogeronderwijsinstellingen. Het rapport concludeert dat er bij Nederlandse onderwijsinstellingen nog ruimte is voor verbetering op het gebied van duurzaamheid. De integratie van duurzaamheid in opleidingen en de ondersteuning van het personeel bij het verduurzamen van hun vak zijn belangrijke punten van aandacht. Hieronder een voorbeeldproject voor hoe deze vraag vanuit het lectoraat is uitgewerkt.

#### **Voorbeeldproject: circulariteit en duurzaamheid van POCT-verbruikersmateriaal en -apparatuur**

Naast zorgtechnologie zijn ook circulaire maakindustrie en energietransitie onderzoeksthema's in de EAS-kennisontwikkelagenda. In samenwerking met Gijsbert Korevaar (lector 'Circulaire energietransitie'), Marcel den Hollander (lector 'Circulaire maakindustrie'), Christophe Minkenberg (hoofddocent Chemie, EAS) en Jos Poolman (docent Chemie, EAS) wordt een voorbeeldproject opgezet om te onderzoeken hoe de inzet van point of care technologie duurzaam en circulair gemaakt kan worden. Momenteel levert het gebruik van point of care labtesten veel plastic en ander afval op, omdat de verbruiksartikelen individueel verpakt en voor eenmalig gebruik bedoeld zijn. Hoe kan dit anders? Ook is de levenscyclus van kleine point of care apparatuur doorgaans korter (in de grootteorde van vier à vijf jaar) dan die van grote analyseapparatuur in het centrale diagnostische laboratorium. Dit roept de vraag op in welke mate kleine point of care apparatuur herbruikbaar te maken is en of onderdelen

hiervan als e-waste circulair te maken zijn? Binnen de opleiding Chemie vindt onderzoek plaats naar het terugwinnen van waardevolle metalen uit e-waste. De onderzoeksvraag of end-of-life point of care apparatuur als e-waste te verwerken is, sluit daar goed bij aan en onderzoek, onderwijs en praktijk komen daarin samen.

Een andere vraag is hoe nieuwe point of care apparatuur duurzaam te ontwikkelen en te maken is. Hoe ziet deze apparatuur eruit en welke circulaire gebruiksartikelen en reagentia horen hierbij?

Dit voorbeeldproject sluit aan bij andere initiatieven binnen Hogeschool Rotterdam. Zo hebben het Erasmus MC en Hogeschool Rotterdam in mei 2023 een hernieuwde raamovereenkomst gesloten, waarin diverse thematafels zijn benoemd. In thematafel 7 'bio- en medisch laboratoriumonderzoek' (captains: Michael van der Voorden [laboratoria EMC] en Caroline van Asten [BML]), zijn diverse hoofdpunten geformuleerd waarop verder samengewerkt wordt, waaronder 'duurzame labs'. Bekend is dat de zorgsector verantwoordelijk is voor ongeveer 7 procent van de nationale CO<sub>2</sub>-klimaatvoetafdruk. Daarnaast is in Nederland 4 procent van het afval en 19 procent van het grondstoffengebruik (metalen en mineralen) aan de zorg toe te schrijven. Geneesmiddelen en andere chemieproducten leveren de grootste bijdrage aan de klimaatvoetafdruk van de zorgsector (Steenmeijer et al., 2022). Dit illustreert de noodzaak om samen met de opleidingen binnen EAS, zoals BML, te onderzoeken hoe de transitie naar meer circulaire en meer duurzame medische laboratoria vormgegeven en gerealiseerd kan worden. Aspecten als energieverbruik, afvalstromen (zowel huishoudelijk afval en plastics als chemisch afval), het verbruik en hergebruik van water en de vervuiling daarvan, maar ook het transport van grondstoffen en het reizen van het personeel (ieder met een persoonlijk CO<sub>2</sub>-budget) zijn daarin onderwerpen voor verder onderzoek. Mogelijke samenwerkpartners hierin zijn de Groene Zorg Alliantie, de 'Task Force: Green and Sustainable Laboratories (TF-GSL)' van de Europese vereniging van klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde en het initiatief Green labs NL, met als uitgangspunt de standaard 'Laboratory Efficiency Assessment Framework' (LEAF-standaard) met criteria voor duurzame laboratoriumorganisaties.

## 6.4 Conclusie

Het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' richt zich de komende jaren op de volgende drie doelen:

1. Met praktijkgericht onderzoek verkennen en ervaren betrokken opleidingen aan Hogeschool Rotterdam de nieuwe technologische mogelijkheden die point of care technologie en digitale (zelf)zorg bieden. Door samen, transdisciplinair aan zorgtechnologische onderzoeksvragen te werken, vergroten we als lectoraat ons inzicht in en begrip van wat passende inzet van point of care technologie in zorg en preventie van gezondheid kan betekenen.
2. In het onderwijs zal bij alle relevante opleidingen de bekendheid met en de mogelijkheden van point of care technologie en digitale (zelf)zorg onderdeel uitmaken van het onderwijscurriculum, zodat studenten als toekomstige praktijk-professionals weten hoe ze zorgtechnologie in kunnen zetten als oplossing voor de krapte op de arbeidsmarkt.
3. We willen in de praktijk de bekendheid met en betrouwbare toepassing van point of care technologie en digitale (zelf)zorg vergroten. Dit niet alleen in ziekenhuizen op de afdelingen waar de medische laboratoria mee samenwerken, maar ook binnen de (eerstelijns)huisartsenpraktijken en zorginstellingen. Door het creëren van een vangnet van zorgprofessionals, met kennis, kunde en praktijkervaring met point of care technologie, kunnen mensen thuis ook gerust (zelf)testen uitvoeren en de regie over hun eigen gezondheid voeren. Op deze manier draagt passende inzet van point of care technologie bij aan de kwaliteit, betaalbaarheid en ook de toegankelijkheid en inclusiviteit van het toekomstige zorgstelsel.

## 6.5 Epiloog: belang van het proces en van inclusiviteit van onderzoek

Onlangs las ik een interessante column van Sherally (2023) over een participatief actieonderzoek in een vluchtelingenkamp. Participatief actieonderzoek is onderzoek waarin degenen die onderzocht worden, ook zelf de onderzoekers zijn. Om praktisch onderzoek uit te kunnen voeren, zo beschrijft Sherally in haar column, kozen zij voor een onderzoeksvorm die bij hen paste. Dus geen observationele studie conform de wetenschappelijke standaard of dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek, maar een vorm die past bij het beoogde resultaat en de kennis die de betreffende persoon hierbij wil opdoen. Wellicht dat het onderzoeksproces zelf belangrijker is dan het op te leveren eindproduct, dat op zichzelf ook weer een onderdeel van dat proces vormt. In het praktische onderzoek en onderwijs zou mijns inziens het eindproduct van het onderzoek dan ook ondergeschikt moeten zijn aan het onderliggende proces van ervaren, onderwijs krijgen en opdoen van kennis. Bij het formuleren van de onderzoeksvraag hoort dan ook nagedacht te zijn over de vorm en doelstellingen van het eindproduct dat het onderzoeksproces gaat opleveren. Dit mag een peer-reviewed publicatie zijn, maar kan ook evengoed een poster, presentatie, product of iets anders zijn. En als het dan toch een wetenschappelijke publicatie wordt, dan bij voorkeur open access, waarmee het ook echt voor iedereen die kennis wil

vergaren, toegankelijk is. En, als ik dan toch een pleidooi aan het houden ben, dan ook meteen de onderliggende onderzoeksgegevens openbaar beschikbaar stellen, zodat ook studenten aan Hogeschool Rotterdam hier in hun opleiding mee aan de slag kunnen. Momenteel blijkt slechts in een paar procent van de medisch-wetenschappelijke publicaties de ruwe dataset daadwerkelijk openbaar beschikbaar te zijn (Hamilton et al., 2023), en is het ontwikkelen van beleid van financieringsinstanties en wetenschappelijke uitgevers om dit te verbeteren, geen sine cure. Want alleen met echte open access voor wetenschappelijke publicaties en ruwe datasets is de inclusiviteit van onderzoek in de praktijk werkelijk te realiseren!

Naast open toegang tot wetenschappelijke bronnen en data is ook de toegang tot en beschikbaarheid van innovatieve technologie voor het praktijkgericht onderzoek noodzakelijk. Momenteel lijkt zich een ware kennisrevolutie te voltrekken op het gebied van innovatieve zorgtechnologie, kunstmatige intelligentie en miniaturisatie van medische meetapparatuur, wat een enorm potentieel aan mogelijkheden biedt op het gebied van het innovatieve laboratorium- en point of care technologie. Het is de uitdaging om dit potentieel te ontsluiten en voor iedereen beschikbaar te maken. Om dit te kunnen realiseren is het essentieel dat de zorgprofessionals van de toekomst hier nu al in de praktijk kennis mee maken, en door onderwijs en eigen onderzoek weten welke mogelijkheden zorgtechnologie, mits goed geïmplementeerd, kan bieden. En dat is precies de ambitie van mijn lectoraat aan Hogeschool Rotterdam!

# Over de lector

Jacques Hens studeerde in 1990 af als medisch bioloog aan de Universiteit Utrecht met als hoofdvakken neurochemie en moleculaire immunologie. Als student werkte hij aan de University of Toronto (Canada) al aan de ontwikkeling van zijn eerste point of care laboratoriumtest: een test om allergie voor alcohol(houdende dranken) aan te tonen.

Jacques promoveerde in 1994 aan de faculteit Geneeskunde (Universiteit Utrecht) op het proefschrift 'Phosphoprotein B-50/GAP-43 in calcium-induced exocytosis from permeated nerve terminals', waarin hij onderzoek deed naar het moleculaire mechanisme van de afgifte van neurotransmitters, de chemische signaalmoleculen in de hersenen. Als post-doc neurochemie zette hij dit onderzoek voort voor leer - en geheugenprocessen bij gezonde mensen en in het geval van ziektes zoals epilepsie.

In 1997 stapte Jacques over naar de laboratoriumgeneeskunde. Zijn opleiding tot geregistreerd klinisch chemicus rondde hij af in het medisch laboratorium van Meander Medisch Centrum Amersfoort. In 2001 begon Jacques als laboratoriumspecialist klinische chemie en medisch manager van het ziekenhuislaboratorium, bloedafname en trombosedienst in het Zuwe Hofpoort Ziekenhuis in Woerden. In deze periode stond hij mede aan de wieg van (en publiceerde over) de regionale introductie van het zelfmanagement van patiënten bij de trombosedienst, die door zelf met point of care testing bloed uit een vingerprik te meten, de regie kregen over hun eigen antistollings-behandeling.

Sinds 2009 is Jacques klinisch chemicus bij het Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium (KCHL) van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda, waar hij ook lange tijd medisch leider was en opleider B is in samenwerking met Afdeling Klinische Chemie van Erasmus MC. Onder zijn aandachtsgebieden vallen onder andere point of care technologie, automatisering en robotisering van het laboratoriumproces, bloedtransfusie en moleculaire biologie. Daarnaast is Jacques actief in de landelijke (NHG/NVVC/NVMM/SAN-)werkgroep LESA 'Laboratoriumdiagnostiek' voor de huisartsgeneeskunde en als vakdeskundige (technical assessor) betrokken bij de Raad voor Accreditatie voor ISO-15189 (medische laboratoria) en ISO-17043 (proficiency testing).

In 2023 is Jacques als lector 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' gestart bij Kenniscentrum Zorginnovatie van Hogeschool Rotterdam. De invulling van het lectoraat combineert hij met die van praktiserend klinisch chemicus.

# Dankwoord

Zoals ik in het voorwoord al aangaf: soms dienen mogelijkheden zich aan, en ben ik blij en vereerd voor het vertrouwen dat Hogeschool Rotterdam mij met deze unieke kans geeft. Dank je wel daarvoor! Het is elke dag weer inspirerend en een feest om op Hogeschool Rotterdam met alle collega's, studenten, docenten, onderzoekers, lectoren en samenwerkingspartners te mogen samenwerken. Het College van Bestuur van Hogeschool Rotterdam wil ik complimenteren met haar visie om de kracht van onderwijs en praktijkgericht onderzoek te bundelen en Hogeschool Rotterdam zo als onderwijs- en kenniscentrum op de kaart te zetten, met natuurlijk een sleutelrol voor onze studenten!

Dank aan de directeuren Marleen, Mirjam, Heleen en Jeroen voor het samen met coördinator José en lectoren Helma en Lottie vorm en inhoud geven aan Zorgtech010. Mijn openbare les 'Point of care technologie: van innovatieve labtest tot digitale (zelf) zorg' zou onmogelijk zijn geweest zonder de 'drive' van Thomas, Judith, Denise, Lottie en Helma als lectoren & coördinatoren Technologie voor Zorg en Welzijn. Met name Helma verdient als voorbeeld en inspirator: mijn persoonlijke, hartelijke en enorme waardering voor alles wat met lector worden en zijn samen gaat! Ook het warme bad dat ik elke keer weer van alle collega's en in bijzonder het secretariaat van Kenniscentrum Zorginnovatie op de tiende verdieping mag ervaren is uniek, waarvoor grote dank! Collega-lectoren, grote dank en bewondering, ook voor alle dwarsverbanden die we samen leggen!

Thomas, Monique, Eddy, Bastiaan, Valerie, Jos, Roel, Hülya, Enise, Vincent, Joep, Ralph, Laura, Tariq, Pinar, Aaje, Jan, Stefan, Joachim, Jos, Christophe, Gennady en alle studenten wil ik bijzonder danken voor de mooie samenwerking en het handen en voeten geven aan de onderzoeksgroep die het lectoraat 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' inmiddels is geworden. Caroline, Ivana en Yaël, dank voor het mij altijd welkom laten voelen bij BML op het Academieplein.

Daarnaast noem ik graag Raad van Bestuur en mijn collega's in het Groene Hart Ziekenhuis en KCH Laboratorium Gouda voor de inspiratie en het mogelijk maken om mijn lectoraat te combineren met de klinische chemie. Vakgroep GHZ/YSL en leidinggevend team Harry, Wout, Erik, Huda, Dyonne, Wilma, Deborah, Arthur, Gemma, André en Gideon dank en in het bijzonder 'POCT'-Dyanne, -Ans en -ambassadeurs, 'research'-Karola, '(POCT)techniek'-Zana & -Tedros en mijn voormalig AIOS'en voor hun stimulerende belangstelling.



Grote dank aan alle betrokken samenwerkingspartners bij kenniscentra, industrie en gezondheidsinstellingen, lectorenplatforms en subsidieverstrekkers en 'above all': studenten!

Brigitte, Ilona, Thamar, Elin, Sandra, Anne Marike, Charlotte (de correcte Nederlandse spelling is inderdaad: 'point-of-care-technologie'), secretariaat Kenniscentrum Zorginnovatie en Hogeschool Rotterdam Uitgeverij, grote dank voor jullie ervaring en 'in de praktijk' realiseren van 'het boekje' en mijn openbare les. En mijn bijzondere erkentelijkheid en grote waardering gaat uit naar mijn leidinggevende Marleen en haar eerlijke en sturende feedback, geduld en steun! Dank je wel Marleen!

Vrienden en vriendinnen, dank je wel voor de altijd oprechte belangstelling en Govert, voor je bijdrage op de dag zelf. Bram, Isa & Ferran, Rose, Kees, Fleur, Joep, Pim, Hanneke, Roy, Noa, Stijn, Hilde en Ivo, en mijn moeders Bea en Nel, dank voor alle familiale support! Eva en Lucas, graag draag ik dit boekje op aan jullie als onze fantastische dochter en zoon! Beiden hebben jullie mij geweldig begeleid, en met liefde heb ik jullie bijdragen (zoals de afbeelding op de voorkant) verwerkt in mijn boek. En tegen Els zeg ik wederom: het is nu eindelijk af! Bedankt voor je altijd 'er zijn' en meer dan dat... eigenlijk voor alles en een beetje meer; nu weer tijd voor co-koene!

A handwritten signature in blue ink that reads "Jacques." with a period at the end. The signature is written in a cursive, flowing style.

# Toelichting op gebruikte termen

## **International Organization for Standardization (ISO)**

De International Organization for Standardization (ISO) is een wereldwijde federatie van nationale organisaties die zich met standaardisatie bezighouden, de zogenaamde 'ISO member bodies'. Het proces van het opstellen van een internationale ISO-standaard gebeurt normaal gesproken door ISO-technische commissies. Elke nationale organisatie (ISO member body) heeft het recht om in een technische commissie gerepresenteerd te zijn bij het opstellen van een ISO-richtlijn.

## **ISO 15189: 2022**

De richtlijn ISO 15189: 2022 (voorheen ISO 15189: 2012) 'Medical laboratories – Requirements for quality and competence' of 'Medische laboratoria – Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie' beschrijft de vereisten voor medische laboratoria met betrekking tot kwaliteit en competentie, inclusief vereisten voor point of care testing.

## **ISO-TS-22583: 2019**

Het document ISO-TS-22583: 2019 'Guidance for supervisors and operators of point of care testing (POCT) devices' geeft richtlijnen voor supervisors en operators van point of care testing op plekken waar point of care testing wordt uitgevoerd zonder medische laboratoriumtraining, supervisie of ondersteuning. Deze richtlijn omvat de belangrijkste componenten die moeten worden overwogen om veilige en betrouwbare point of care testing-resultaten te bieden.

## **ISO- 22870: 2016**

De richtlijn ISO 22870:2016 'Point-of-care testing (POCT) – Requirements for quality and competence' beschrijft de vereisten voor de kwaliteit en competentie van point of care testing, inclusief vereisten voor het testen van personeel, testapparatuur en procedures. Deze richtlijn is komen te vervallen en overgegaan in ISO 15189:2022, waarbij in annex A de aanvullende eisen met betrekking tot point of care testing zijn opgenomen, te weten de verantwoordelijkheden van het laboratorium ten opzichte van organisaties, afdelingen en hun personeel met betrekking tot het selecteren van hulpmiddelen, personeelstraining, kwaliteitsborging en de management-beoordeling van het volledige point of care testing-proces.

## **ISO-TS 20914: 2019**

De richtlijn ISO-TS 20914: 2019 'Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty' beschrijft de goede praktijken voor klinische prestatieonderzoeken van in-vitro diagnostische medische hulpmiddelen, inclusief point of care testing.

**ISO-TR 28369:  
2020**

De richtlijn ISO/TR 28369: 2020 'Medical laboratories - Reduction of error through risk management and continual improvement' beschrijft hoe risicomanagement en voortdurende verbetering kunnen worden gebruikt om fouten in medische laboratoria, inclusief point of care testing, te verminderen.

**Multi-, inter- en  
trans-disciplinair**

Multidisciplinariteit heeft betrekking op het bestuderen van een onderwerp vanuit verschillende disciplines en verschillende perspectieven. Bij interdisciplinair denken en werken worden de perspectieven en inzichten uit verschillende disciplines geïntegreerd, om zo een complex fenomeen beter te kunnen duiden. Integratie kan bijvoorbeeld plaatsvinden op het niveau van methoden, tools, concepten, theorieën of inzichten. Bij transdisciplinariteit zijn er naast studenten of academici ook andere (maatschappelijke) partners betrokken bij het onderzoeken van een complexe vraag. Denk bijvoorbeeld aan co-creatie tussen studenten en gemeentes, bedrijven of maatschappelijke organisaties.

**Planetary health**

'Planetary health' is een concept dat erkent dat de gezondheid van de menselijke bevolking intrinsiek verbonden is met de gezondheid van de planeet en dat mensen duurzaam moeten omgaan met de natuurlijke hulpbronnen om de gezondheid en het welzijn van de huidige en toekomstige generaties te waarborgen. In de oorspronkelijke publicatie in 'The Lancet' werd planetary health gedefinieerd als "the achievement of the highest attainable standard of health, wellbeing, and equity worldwide through judicious attention to the human systems – political, economic, and social – that shape the future of humanity and the Earth's natural systems that define the safe environmental limits within which humanity can flourish. Put simply, planetary health is the health of human civilisation and the state of the natural systems on which it depends" (Whitmee et al., 2015; Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, 2023). Planetary health kan als het conceptuele kader gezien worden waarin de SDG's zijn samengebracht (Onabola, 2019).

**Sleutel-  
technologieën**

In het rapport *Herijking sleuteltechnologieën* (Bree et al., 2023) wordt het begrip sleuteltechnologieën gedefinieerd als: "[Sleuteltechnologieën] omvat[ten] zowel de Key Enabling Technologies (KET's) als de Future and Emerging Technologies uit de Europese programma's Horizon 2020 en diens opvolger Horizon Europe. Sleuteltechnologieën worden gekenmerkt door: i) brede toepasbaarheid; ii) enabling en vernieuwend karakter; iii) zicht op toepassing op [sic] de middellange termijn; en iv) voldoende substantie of basis in het Nederlandse innovatiesysteem (universiteiten, kennisinstellingen, bedrijven, inclusief startups) zodat wordt bijgedragen aan lange termijn economisch potentieel voor Nederland.

**Sustainable  
development  
goal (SDG)**

In 2015 hebben alle 193 landen die lid zijn van de Verenigde Naties de Sustainable development goals (SDG's) oftewel duurzame ontwikkelingsdoelen aangenomen met de intentie om in 2030 een duurzame wereld voor iedereen te bereiken, waarin niemand wordt buitengesloten (Gemeente Rotterdam, 2023). Planetary health kan als het conceptuele kader gezien worden waarin de SDG's zijn samengebracht (Onabola, 2019).

# Referenties om verder te lezen

- Actiz, De Nederlandse ggz, Federatie Medisch Specialisten, InEen, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Nederlandse Zorgautoriteit, Patiëntenfederatie Nederland, Vereniging van Nederlandse Gemeenten, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, Zelfstandige Klinieken Nederland, Zorginstituut Nederland, Zorgthuis.nl, Zorgverzekeraars Nederland, & Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2022). *Integraal zorgakkoord, samen werken aan een gezonde zorg*. (Versie 1.0). Geraadpleegd op 31 augustus 2023, van [www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2022/09/16/integraal-zorgakkoord-samen-werken-aan-gezonde-zorg](http://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2022/09/16/integraal-zorgakkoord-samen-werken-aan-gezonde-zorg)
- Andersen, C. A., Holden, S., Vela, J., Rathleff, M. S., & Jensen, M. B. (2019). Point-of-care ultrasound in general practice: A systematic review. *Annals of Family Medicine*, *17*(1), 61- 69. <https://doi.org/10.1370/afm.2330>
- Behera, P. K., Kumar, N., Kumari, M., Kumar, S., Mondal, P. K., & Arun, R. (2023). Integrated microfluidic devices for point-of-care detection of bio-analytes and disease. *Sensors & Diagnostics*, *2*(6), 1437-1459. <https://doi.org/10.1039/d3sd00170a>
- Bentley, D., Balasubramanian, S., Swerdlow, H., Smith, G., Milton, J., Brown, C., Hall, K., Evers, D., Barnes, C. L., Bignell, H., Boutell, J. M., Bryant, J., Carter, R. J., Cheetham, R. K., Cox, A., Ellis, D. J., Flatbush, M. R., Gormley, N., Humphray, S., & Smith, A. J. (2008). Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, *456*(7218), 53-59. <https://doi.org/10.1038/nature07517>
- Bijland, L. R., Bomers, M. K., & Smulders, Y. M. (2013). Smelling the diagnosis: A review on the use of scent in diagnosing disease. *Netherlands Journal of Medicine* *71*(6), 300-307.
- Birr. (2023). *Intended use fetal micro blood capillary*. Geraadpleegd op 10 mei 2023, van <https://birr.nl/other-products/other/fetal-blood-sampling/>
- Bolt, T. C., & Van Dijk, R. J. L. (2023). Gaat data-intensieve zorg onze omgang met ziekte veranderen? Wat we kunnen leren van een halve eeuw diabeteszelfzorg. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* *167*, D7061.
- Bomers, M. K., & Smulders, Y. M. (2015). Een geur van ziekte en bederf, de neus als diagnostisch instrument. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* *159*, A9434.
- Bootsma, B. T., Ingwersen, E. W., Daams, F., & Van der Pee, D. L. (2023). Artificiële intelligentie in de operatiekamer. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *167*, D7603.
- Botella, J. R. (2022). Point-of-care DNA amplification for disease diagnosis and management. *Annual Review of Phytopathology*, *60*(1), 1-20. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-021621-115027>

- Bronkhorst-van der Helm, M., Dijkstra, I., Van Boeckell, P., Geesing, J., Bikker, A., Heron, M., Kniest-De Jong, H., Mahmmoud, N., & Bosman, M.. (2023, 24 maart). *Verificatie van twee calprotectine-thuistesten voor follow-up van IBD-patiënten*. Laboratorium-geneeskunde. Geraadpleegd op 8 augustus 2023, van <https://labgeneeskunde.nl/artikelen/2023/maart/verificatie-van-twee-calprotectine-thuistesten-voor-follow-up-van-ibd-patienten>
- Brons, H., Reurings, C. J., & Hens, J. J. H. (2004). Zelfmanagementvoortrombosedienstpatiënten: Evaluatie van het Implementatieproject in de Regio Utrecht (2001-2003). *Trombnibus* 32, 58-59.
- Broza, Y. Y., Zhou, X., Yuan, M., Qu, D., Zheng, Y., Vishinkin, R., Khatib, M., Wu, W., & Haick, H. (2019). Disease detection with molecular biomarkers: From chemistry of body fluids to nature-inspired chemical sensors. *Chemical Reviews*, 119(22), 11761-11817. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00437>
- Bukve, T., Stavelin, A., & Sandberg, S. (2016). Effect of participating in a quality improvement system over time for point-of-care C-reactive protein, glucose, and hemoglobin testing. *Clinical Chemistry*, 62(11), 1474-1481.
- Camaro, C., Aarts, G. W. A., Adang, E., Van Hout, R., Brok, G., Hoare, A., Rodwell, L., De Pooter, F., De Wit, W., Cramer, G. E., Van Kimmenade, R. R., Damman, P., Ouwendijk, E., Rutten, M. M., Zegers, E., Van Geuns, R. J., Gomes, M., & Van Royen, N. (2023). Rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome by a single, pre-hospital troponin measurement: A randomized trial. *European Heart Journal*, 44(19), 1705-1714. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad056>
- Castelli, F., Rosati, G., Moguet, C., Fuentes, C., Marrugo-Ramírez, J., Lefèbvre, T., Volland, H., Merkoçi, A., Simon, S., Fenaille, F., & Junot, C. (2021). Metabolomics for personalized medicine: The input of analytical chemistry from biomarker discovery to point-of-care tests. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 414(2), 759-789. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03586-z>
- Christidis, N., Baghernejad, P., Deyhim, A., & Jasim, H. (2020). Salivary alpha-amylase in experimentally-induced muscle pain. *Diagnostics*, 10(9), 722. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090722>
- Cid-Serra, X., Hoang, W., El-Ansary, D., Canty, D., Royse, A., & Royse, C. (2022). Clinical impact of point-of-care ultrasound in internal medicine inpatients: A systematic review. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 48(2), 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.09.013>
- Coene, K. L. M., Kluijtmans, L. A. J., Van der Heeft, E., Engelke, U. F. H., De Boer, S., Hoegen, B., Kwast, H., Van de Vorst, M., Huigen, M. C. D. G., Keularts, I. M. L. W., Schreuder, M. F., Van Karnebeek, C., Wortmann, S. B., De Vries, M. C., Janssen, M. C. H., Gilissen, C., Engel, J., & Wevers, R. A. (2018). Next-generation metabolic screening: Targeted and untargeted metabolomics for the diagnosis of inborn errors of metabolism in individual patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41(3), 337-353. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0131-6>

- Cotten, S. W., & Block, D. R. (2023). A review of current practices and future trends in body fluid testing. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(5), 962–983. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad014>
- Cronin, J., Lawton, T., Harris, N., Kilding, A., & McMaster, D. T. (2017). A brief review of handgrip strength and sport performance. *Journal of Strength and Conditioning Research* 31(11), 3187–3217.
- Cvetko, A., Tijardović, M., Bilandžija-Kuš, I., & Gornik, O. (2022). Comparison of self-sampling blood collection for n-glycosylation analysis. *BMC Research Notes*, 15(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-05958-9>
- Dalirirad, S., Han, D., & Steckl, A. J. (2020). Aptamer-based lateral flow biosensor for rapid detection of salivary cortisol. *ACS Omega*, 5(51), 32890–32898. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03223>
- Das, D., Lin, C., & Chuang, H. (2022). LAMP-based point-of-care biosensors for rapid pathogen detection. *Biosensors*, 12(12), 1068. <https://doi.org/10.3390/bios12121068>
- De Graaf, B. (2022). *Crisis!* Prometheus.
- Diagned. (2023). *Productgroepen*. Geraadpleegd op 5 augustus 2023, van [www.diagned.nl/ivd/productgroepen.html](http://www.diagned.nl/ivd/productgroepen.html)
- Dranove, D., & Garthwaite, C. (2022). *Artificial intelligence, the evolution of the health-care value chain, and the future of the physician*. <https://doi.org/10.3386/w30607>
- Dugar, A., Hoofnagle, A. N., Sanchez, A. P., Ward, D. M., Corey-Bloom, J., Cheng, J. H., Ix, J. H., & Ginsberg, C. (2023). The vitamin D metabolite ratio (VMR) is a biomarker of vitamin D status that is not affected by acute changes in vitamin D binding protein. *Clinical Chemistry*, 69(7), 718–723. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad050>
- El-Khoury, J. M., Badrick, T., & Theodorsson, E. (2024). Time to reevaluate the 95% inclusion criteria for defining reference intervals? *Clinical Chemistry*, 70(5), 700–702. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae026>
- Erdem-Eraslan, L., Hens, J. J. H., Van Rossum, A. P., Frasa, M. A. M., & Keuren, J. F. (2017). Inter-individual variability in phospholipid-dependent interference of C-reactive protein on activated partial thromboplastin time. *British Journal of Haematology*, 183(4), 681–683. <https://doi.org/10.1111/bjh.15013>
- Fanshawe, T. R., Glogowska, M., Edwards, G., Turner, P. J., Smith, I., Steele, R., Croxson, C., Bowen, J. S. T., & Hayward, G. N. (2020). Pre-analytical error for three point of care venous blood testing platforms in acute ambulatory settings: A mixed methods service evaluation. *PLOS ONE*, 15(2), e0228687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228687>
- Federatie Medisch Specialisten. (2022). *Diagnostiek: koersbepalend. Dé schakel tussen de lijnen voor de best passende zorg*. [Positionpaper]. Geraadpleegd op 31 augustus 2023, van [https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2022-06/position\\_paper\\_diagnostiek.pdf](https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2022-06/position_paper_diagnostiek.pdf)
- Federatie Medisch Specialisten & Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (2020, 16 december). *Acuut leverfalen: Herkenning en diagnostiek bij acuut leverfalen*. Geraadpleegd op 3 oktober 2023, van [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acuut\\_leverfalen/herkenning\\_en\\_diagnostiek\\_bij\\_acuut\\_leverfalen.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acuut_leverfalen/herkenning_en_diagnostiek_bij_acuut_leverfalen.html)

- Federatie van Nederlandse Trombosediensten. (2024). *Samenvatting medische jaarverslagen 2022*. Geraadpleegd op 20 mei 2024, van <https://www.fnt.nl/algemeen/jaarverslagen>
- Fedosov, S. N., Brito, A., Miller, J. W., Green, R., & Allen, L. H. (2015). Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(8). <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0818>
- Freeman, J. S., Rosman, L., Ratcliff, J., Strickland, P. T., Graham, D. R., & Silbergeld, E. K. (2018). State of the science in dried blood spots. *Clinical Chemistry*, 64(4), 656-679. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.275966>
- Frieling, T., Van der Hulst, D., Van der Linden, M., & Stunnenberg, D. (2024). *De optimalisatie van point-of-care testing in het Groene Hart ziekenhuis in Gouda*. (Adviesrapport). Hogeschool Rotterdam.
- Galhardas, L., Raimundo, A., Del Pozo-Cruz, J., & Marmeleira, J. (2022). Physical and motor fitness tests for older adults living in nursing homes: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5058. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095058>
- Garg, N., Ahmad, F. J., & Kar, S. (2022). Recent advances in loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for rapid and efficient detection of pathogens. *Current Research in Microbial Sciences*, 3, 100120. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2022.100120>
- Garza, K., & Clarke, W. (2022, 1 september). *Dried blood spots and beyond: A look at established and up-and-coming microsampling techniques*. Geraadpleegd op 20 mei 2024, van <https://www.aacc.org/cln/articles/2022/september/dried-blood-spots-and-beyond>
- Geersing, G. J., Kessel, L. S., Poldervaart, J. M., Sival, P. P. E., Smits, P. L. M., Thissen, L. G. P., Van den Donk, M., Van Nieuwenhuijze, F. M., Van Osselen, E. C. M., & Wichers, I. M. (2023). *Diepveneuze trombose en longembolie* (NHG-standaard M86). Richtlijnen.nhg.org. Geraadpleegd op 20 mei 2024, van <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diepveneuze-trombose-en-longembolie>
- Gemeente Rotterdam. (2023). *Doelen voor Rotterdamse doeners: De sustainable development goals in Rotterdam 2023: Voluntary local review*. Geraadpleegd op 1 mei 2024, van [www.rotterdam.nl/doelen-voor-rotterdamse-doeners](http://www.rotterdam.nl/doelen-voor-rotterdamse-doeners)
- Gemeente Rotterdam. (z.d.). *Nieuw Rotterdams Onderwijsbeleid*. Geraadpleegd op 6 mei 2024, van <https://onderwijs010.nl/wp-content/uploads/2023/10/NROB.pdf>
- Giorgi-Coll, S., Marín, M. J., Sule, O., Hutchinson, P. J., & Carpenter, K. L. (2019). Aptamer-modified gold nanoparticles for rapid aggregation-based detection of inflammation: An optical assay for interleukin-6. *Mikrochimica Acta*, 187(1), 13.
- Gong, S., Miao, Y. L., Jiao, G. Z., Sun, M. J., Li, H., Lin, J., Luo, M. J., & Tan, J. H. (2015). Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLOS ONE*, 10(2), e0117503.

- Greff, M., Levine, J. M., Abuzgaia, A. M., Elzagallaai, A. A., Rieder, M. J., & Van Uum, S. H. M. (2019). Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clinical Biochemistry*, 63, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.09.010>
- Güntner, A. T., Abegg, S., Königstein, K., Gerber, P. A., Schmidt-Trucksäss, A., & Pratsinis, S. E. (2019). Breath sensors for health monitoring. *ACS Sensors*, 4(2), 268-280. <https://doi.org/10.1021/acssensors.8b00937>
- Haisma, S., Galaurchi, A., Almahwzi, S., Balogun, J. A. A., Kobold, A. C. M., & Van Rheenen, P. F. (2019). Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use. *PLOS ONE*, 14(4), e0214751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214751>
- Hamilton, D. G., Hong, K., Fraser, H., Rowhani-Farid, A., Fidler, F., & Page, M. J. (2023). Prevalence and predictors of data and code sharing in the medical and health sciences: Systematic review with meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 382, e075767. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075767>
- Harmans, L. (2021). Waarom geen volledig lab op één apparaatje? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165, D6491.
- Hartstichting. (2023). *Cijfers hart- en vaatziekten*. Geraadpleegd op 16 augustus 2023, van [www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/cijfers-hart-en-vaatziekten](http://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/cijfers-hart-en-vaatziekten)
- HEART Study. (2019). *The heart-score*. Geraadpleegd op 16 augustus 2023, van <https://www.heartscore.nl>
- Heerink, J., Oudega, R., Hopstaken, R., Koffijberg, H., & Kusters, R. (2023). Clinical decision rules in primary care: Necessary investments for sustainable healthcare. *Primary Health Care Research & Development*, 24, E34. <https://doi.org/10.1017/S146342362300021X>
- Heilmann, E., Gregoriano, C., Annane, D., Reinhart, K., Bouadma, L., Wolff, M., Chastre, J., Luyt, C., Tubach, F., Branche, A., Briel, M., Christ-Crain, M., Welte, T., Corti, C., De Jong, E., Nijsten, M. W. N., De Lange, D. W., Van Oers, J. A. H., Beishuizen, A., & Schuetz, P. (2021). Duration of antibiotic treatment using procalcitonin-guided treatment algorithms in older patients: A patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *Age and Ageing*, 50(5), 1546-1556. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab078>
- Heimbürge, S., Kanitz, E., & Otten, W. (2019). The use of hair cortisol for the assessment of stress in animals. *General and Comparative Endocrinology*, 270, 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.09.016>
- Hens, E., Cevaal, M., Van den Brom, W. & Hens, J.J.H. (2016). Diagnostische bloedafnames tijdens ziekenhuisopname dragen bij aan het ontwikkelen van bloedarmoede. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 41(2), 99
- Hens, J.J.H., & Haanappel, K. (2016). Detectie van relevante single-nucleotide polymorfismes C-13907>G, T-13913>C, G-13914>A en T-13915>G in het lactase-phlorizin hydrolasegen bij analyse van het lactasegen persistentie polymorfisme C-13910>T. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 41, 95.



- Hens, J. J. H., Haanappel, K., Thomas, J. M. M. H., & Kok, P. J. M. J. (2009). Evaluatie van het lactasegen persistentie polymorfisme C-13910>T als alternatief voor de lactose H2-ademtest bij verdenking op lactose malabsorptie. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 34, 93.
- Hens, J. J. H., Prins, J., Wielders, J. P. M., & Bartelink, A. K. M. (2000). Fulminante lactaatacidose en hyperfosfatemie bij een alcoholicus met een vitamine B1-deficiëntie (beriberi). *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 25, 365-369.
- Hens, J. J. H., Streefland, M., Keuren, J. F. W., & Van den Brom, W. (2016). De afgenomen hoeveelheid diagnostisch bloed per klinische patiënt is een bruikbare kwaliteitsindicator voor het efficiënt inrichten van laboratoriuminformatiesysteem, logistiek en klinische uitkomstmaat van patiëntenzorg. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 41(2), 99-100
- Hilderink, J. M., Koopmans, R. P., Rennenberg, R. J. M. W., Van Dieijen-Visser, M. P., & Meex, S. J. R. (2016). Labquiz: Echte verandering of natuurlijke schommeling? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 160, D132A.
- Hoegen, B., Zammit, A., Gerritsen, A. W., Engelke, U. F. H., Castelein, S., Van de Vorst, M., Kluijtmans, L. A. J., Huigen, M. C. D. G., Wevers, R. A., Van Gool, A. J., Gilissen, C., Coene, K. L. M., & Kulkarni, P. (2021). Metabolomics-based screening of inborn errors of metabolism: Enhancing clinical application with a robust computational pipeline. *Metabolites*, 11(9), 568. <https://doi.org/10.3390/metabo11090568>
- Hogeschool Rotterdam. (2023). *Talent voor transitie: Hoger beroepsonderwijs en praktijkgericht onderzoek voor de samenleving van morgen: Strategische agenda 2023-2028*.
- Holland, B. J. van, Frings-Dresen, M. H. W., & Sluiter, J. K. (2012). Measuring short-term and long-term physiological stress effects by cortisol reactivity in saliva and hair. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 85, 849-852. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0727-3>
- Hopstaken, R. M., Kleinveld, H. A., Van Balen, J. A. M., Krabbe, J. G., Van den Broek, S., Weel, J., Slingerland, R. J., Ruiten, C., & Kusters, G. C. M. (2015). *Richtlijn point of care testing (POCT) in de huisartsenzorg*. Nederlands Huisartsen Genootschap.
- Hsieh, A., Baker, M., Phalen, J., Mejias-Garcia, J., Hsieh, A., Hsieh, A., & Canelli, R. (2022). Handheld point-of-care ultrasound: Safety considerations for creating guidelines. *Journal of Intensive Care Medicine*, 37(9), 1146-1151. <https://doi.org/10.1177/08850666221076041>
- Hu, M., Frimat, J., Rijkers, K., Schijns, O., Van den Maagdenberg, A. M. J. M., Dings, J., Luttge, R., & Hoogland, G. (2023). Spontaneous epileptic recordings from HIPSC-derived cortical neurons cultured with a human epileptic brain biopsy on a multi electrode array. *Applied Sciences*, 13(3), 1432. <https://doi.org/10.3390/app13031432>
- Huisman, A., Van Solinge, W. W., & Cals, J. W. L. (2023). Anemiediagnostiek in de eerste lijn: Reflextesten, reflecteren en algoritmes? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7400.

- Huizing J., & Wolffenbuttel, B. H. R. (2023). Subtypering van diabetes type 2: Een aanzet tot betere begeleiding en behandeling? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7267, 26–33.
- Inspectie voor de Gezondheidszorg. (2008, 3 april). *Point-of-care bloedglucosemeters*. (Circulaire aan de Raden van Bestuur van Nederlandse ziekenhuizen, nummer 2008-02-IGZ). Geraadpleegd op 12 september 23, van [www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/360125001.pdf](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/360125001.pdf)
- Iob, E., & Steptoe, A. (2019). Cardiovascular disease and hair cortisol: A novel biomarker of chronic stress. *Current Cardiology Reports*, 21(10), 116. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1208-7>
- Ishigami, J., Charleston, J., Miller, E. R., Matsushita, K., Appel, L. J., & Brady, T. M. (2023). Effects of cuff size on the accuracy of blood pressure readings. *JAMA Internal Medicine* 183(10),1061-1068. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3264>
- Ishitobi, Y., Akiyoshi, J., Tanaka, Y., Ando, T., Okamoto, S., Kanehisa, M., Kohno, K., Ninomiya, T., Maruyama, Y., Tsuru, J., Kawano, A., Hanada, H., Isogawa, K., & Kodama, K. (2010). Elevated salivary A-amylase and cortisol levels in unremitted and remitted depressed patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(4), 268–273. <https://doi.org/10.3109/13651501.2010.500737>
- Janssens, P. M. W. (2017). Lessen uit en over de analyse van bijzondere vochten *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*, 42, 2–15.
- Jongsma, K. R., Van Solinge, W. W., & Haitjema, S. (2023). Acht misvattingen over AI in de zorg. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7578.
- Jousi, M., Saikko, S., & Nurmi, J. (2017). Intraosseous blood samples for point-of-care analysis: Agreement between intraosseous and arterial analyses. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0435-4>
- Kanakasabapathy, M. K., Sadasivam, M., Singh, A., Preston, C., Thirumalaraju, P., Venkataraman, M., Bormann, C. L., Draz, M. S., Petrozza, J. C., & Shafiee, H. (2017). An automated smartphone-based diagnostic assay for point-of-care semen analysis. *Science Translational Medicine*, 9(328), eac17863.
- Kaptein, H. (2022). *Implementatie zorgtechnologie: Samen zorgen dat het kan!* Hogeschool Rotterdam Uitgeverij.
- Kleijne, I., & Nieboer, B. (2019). Minister Hugo de Jonge over ongecontracteerde zorg, doorgeslagen marktwerking en meer: 'Belofte van betere jeugdzorg is nog lang niet ingelost'. *Medisch Contact* 25, 14–17.
- Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. (2023). *Planetary health: An emerging field to be developed*. (Advisory report).
- Kort, S., Brusse-Keizer, M., Gerritsen, J. W., Schouwink, H., Citgez, E., De Jongh, F. H., Van der Maten, J., Samii, S., Van den Bogart, M., & Van der Palen, J. (2020). Improving lung cancer diagnosis by combining exhaled-breath data and clinical parameters. *ERJ Open Research*, 6(1), 00221-02019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00221-2019>

- Kort, S., Tiggeloven, M., Brusse-Keizer, M., Gerritsen, J. W., Schouwink, J., Citgez, E., De Jongh, F. H., Samii, S., Van der Maten, J., Van den Bogart, M., & Van der Palen, J. (2018). Multi-centre prospective study on diagnosing subtypes of lung cancer by exhaled-breath analysis. *Lung Cancer*, *125*, 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.09.022>
- Kyriacou, A., & Allen, J. (Eds.) (2022) *Photoplethysmography. Technology, signal analysis and applications*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/c2020-0-00098-8>
- Lai, L., Wen, W., & Wu, J. (2017). Room-temperature hydrolysis of potassium titanyle oxalate and water-assisted crystallization for TiO<sub>2</sub> with high photocatalytic activity. *ChemistrySelect*, *2*(18), 5025–5031. <https://doi.org/10.1002/slct.201700372>
- Landini, N., Malagù, C., & Guidi, V. (2022). Review – Nanostructured chemoresistive sensors as detectors of volatile biomarkers for medical screening purposes of mundane and oncological human pathologies. *Sensors and Actuators B-chemical*, *371*, 132493. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.132493>
- Laurence, C., Gialamas, A., Bubner, T., Yelland, L. N., Willson, K., Ryan, P., & Beilby, J. (2010). Patient satisfaction with point-of-care testing in general practice. *British Journal of General Practice*, *60*(572), e98–e104. <https://doi.org/10.3399/bjgp10x483508>
- Lauppe-van Meurs, L. (2023). Allereerste medisch analisten in Nederland waren vrijwilligers. *Analyse* *4*, 34.
- Lee, I., Loew, N., Tsugawa, W., Ikebukuro, K., & Sode, K. (2019). Development of a third-generation glucose sensor based on the open circuit potential for continuous glucose monitoring. *Biosensors and Bioelectronics*, *124–125*, 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.099>
- Liem, B., De Boer, F., & Voorsluijs, V. (2023). *Benchmarkrapport Sustainabul 2023*. Studenten voor Morgen.
- Lilly, C. M., Wang, Z., Dunlap, D. R., Kaye, J., Gohtard, S., Teebagy, S., Hafer, N., Rogers, E., Buchholz, B., & McManus, D. D. (2022). 2021 Patient preferences for point of care testing survey: More acceptance and less concern. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, *7*(6), 1302–1310. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac070>
- Lindemans, J., Vroonhof, K., Ten Kate, J., Slingerland, R. J., & Vermeer, H. J. (2008) Het gevaar van een sinaasappel. *Medisch Contact* *63*, 1514–1516.
- Lis, K., & Bartuzi, Z. (2023). Selected technical aspects of molecular allergy diagnostics. *Current Issues in Molecular Biology*, *45*(7), 5481–5493. <https://doi.org/10.3390/cimb45070347>
- Liu, L., Han, Z., An, F., Gong, X., Zhao, C., Zheng, W., Mei, L., & Zhou, Q. (2021). Aptamer-based biosensors for the diagnosis of sepsis. *Journal of Nanobiotechnology*, *19*(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00959-5>
- Liu, G., Lin, Q., Jin, S., & Gao, C. (2022). The CRISPR-CAS toolbox and gene editing technologies. *Molecular Cell*, *82*(2), 333–347. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.12.002>
- Liu, Y., Zhan, L., Qin, Z., Sackrison, J. L., & Bischof, J. C. (2021). Ultrasensitive and highly specific lateral flow assays for point-of-care diagnosis. *ACS Nano*, *15*(3), 3593–3611. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.0c10035>
- Lodder, C., & Harbers, L. (2024). Boter, kaas en soetests. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *168*, C5676.

- Loots, F. J., Dekker, I., Wang, R., Van Zanten, A., Hopstaken, R., Verheij, T., Giesen, P., & Smits, M. (2022). The accuracy and feasibility of respiratory rate measurements in acutely ill adult patients by GPs: A mixed-methods study. *PJGP Open*, 6(4), BJGPO.2022.0029. <https://doi.org/10.3399/bjgpo.2022.0029>
- Lubitz, S. A., Faranesh, A. Z., Selvaggi, C., Atlas, S. J., McManus, D. D., Singer, D. E., Pagoto, S. L., McConnell, M. V., Pantelopoulos, A., & Foulkes, A. S. (2022). Detection of atrial fibrillation in a large population using wearable devices: The Fitbit heart study. *Circulation*, 146(19), 1415–1424. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.060291>
- Mah, A. J., Zadeh, L. G., Tehrani, M. K., Askari, S., Gandjbakhche, A., & Shadgan, B. (2021). Studying the accuracy and function of different thermometry techniques for measuring body temperature. *Biology*, 10(12), 1327. <https://doi.org/10.3390/biology10121327>
- Manassis, G., Gelasakis, A. I., & Bossis, I. (2022). Point-of-care diagnostics for farm animal diseases: from biosensors to integrated lab-on-chip devices. *Biosensors*, 12(7), 455. <https://doi.org/10.3390/bios12070455>
- Manten, A., Van den Bulk, S., Rutten, F. H., Willemsen, R. T. A., Bonten, T. N., & Harskamp, R. E. (2023). Acute pijn op de borst op de huisartsenpost, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7379.
- Martínez-Sellés, M., & Marina-Breyse, M. (2023). Current and future use of artificial intelligence in electrocardiography. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(4), 175. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040175>
- Master, S. R., Badrick, T., Bietenbeck, A., & Haymond, S. (2023). Machine Learning in laboratory medicine: Recommendations of the IFCC Working Group. *Clinical Chemistry*, 69(7), 690–698. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad055>
- Mays, J. A., & Mathias, P. C. (2019). Measuring the rate of manual transcription error in outpatient point-of-care testing. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 26(3), 269–272. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocy170>
- Mazzone, P. J., Wang, X. F., Xu, Y., Mekhail, T., Beukemann, M., Na, J., Kemling, J. W., Suslick, K. S., & Sasidhar, M. (2012). Exhaled breath analysis with a colorimetric sensor array for the identification and characterization of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(1), 137–142. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318233d80f>
- McLawhon, R. W., & Fitzgerald, R. L. (2021). SARS-CoV-2 serologic testing: Facts, fiction, and fallacies. *Clinical Chemistry*, 67(7), 924–926. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab072>
- Min, J. K., Tu, J., Xu, C., Lukas, H., Shin, S., Yang, Y., Solomon, S., Mukasa, D., & Gao, W. (2023). Skin-interfaced wearable sweat sensors for precision medicine. *Chemical Reviews*, 123(8), 5049–5138. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00823>
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2021). *Hulpmiddel handelingsruimte waardevolle AI voor gezondheid en zorg*. Geraadpleegd op 12 september 23, van [www.datavoorgezondheid.nl/publicaties/publicaties/2021/07/15/hulpmiddel-handelingsruimte-waardevolle-ai-voor-gezondheid](http://www.datavoorgezondheid.nl/publicaties/publicaties/2021/07/15/hulpmiddel-handelingsruimte-waardevolle-ai-voor-gezondheid)
- Mujagic, Z., Brouns, J., Keszthelyi, D., & Muris, J. W. (2023). Voedingsinterventies voor het prikkelbaredarmsyndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7356.

- Muratori, M., Tamburrino, L., Tocci, V., Costantino, A., Marchiani, S., Giachini, C., Laface, I., Krausz, C., Meriggiola, M. C., Forti, G., & Baldi, E. (2009). Small variations in crucial steps of TUNEL assay coupled to flow cytometry greatly affect measures of sperm DNA fragmentation. *International Journal of Andrology*, 31(4), 336-345. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.008508>
- Müskens, J. L. J. M., Kool, R. B., Dulmen, S. A., Maessen, M., Atsma, F., & Westert, G. (2023). Trends in vitamine B12- en D-bepalingen in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7108.
- Myrmel, G. M., Steiro, O., Tjora, H. L., Langørgen, J., Bjørneklett, R., Skadberg, Ø., Bonarjee, V., Mjelva, Ø. R., Pedersen, E. K. R., Vikenes, K., Omland, T., & Aakre, K. M. (2023). Growth differentiation factor 15: A prognostic marker in patients with acute chest pain without acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 69(6), 649-660. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad015>
- Naveen. (2022, 9 december). *What is the ROC curve?* Nomidl. Geraadpleegd op 26 mei 2024, van <https://www.nomidl.com/machine-learning/what-is-the-roc-curve/>
- Nederlands Huisartsen Genootschap. (2021, juni). *Laboratoriumdiagnostiek*. (Landelijke Eerstelijns Afspraak). [richtlijnen.nhg.org](https://richtlijnen.nhg.org). Geraadpleegd op 3 oktober 2023, van <https://richtlijnen.nhg.org/landelijke-eerstelijns-samenwerkingsafspraken/laboratoriumdiagnostiek>
- Nederlandse norm NEN-EN-ISO 15189 Medische laboratoria – Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie (ISO 15189:2022, IDT) (2023) Stichting Koninklijk Nederlands Normalisatie Instituut, Normcommissie 301086 In vitro diagnostica
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. (2024). *Richtlijn Sedatie, analgesie en niet-farmacologische interventies voor begeleiding van kinderen bij medische procedures*. [Richtlijnen database.nl](https://richtlijnen.nhg.org). Geraadpleegd op 10 september 2024, van [www.nvsha.nl](http://www.nvsha.nl)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. *Zoek een laboratoriumtest: Vitamine B12*. Geraadpleegd op 18 mei 2024, van <https://www.allesovertesten.nl/zoek-eeen-test/vitamine-b12>
- Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. (2007, 18 januari). *Risico's van blauwzuur in abrikozenpitkernen en bittere amandelen* (Advies van de directeur Bureau Risicobeoordeling). Geraadpleegd op 18 augustus 2023, van [www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/advies-van-buro-waterstofcyanide-blauwzuur-in-abrikozenpitten](http://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/advies-van-buro-waterstofcyanide-blauwzuur-in-abrikozenpitten)
- Netten, P., Van Bijsterveld, A., Zaccai, K., & Bracke, H. (2023). Opleiden, kan het anders? Een schets van de nieuwe opleidingsstructuur voor medisch specialisten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7187.
- Nienhuis, W. A., Bruijns, R. H. J., Vastenburg G., & Wouters, R. S. M. E. (2006). Hypoglykemisch coma als gevolg van foutief verhoogde glucosewaarden bij een patiënte met diabetes mellitus en peritoneale dialyse. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 150, 1574-1576.

- Ning, Q., Zhao, P., Ho, E. A., Xin, G., & Ren, C. L. (2020). Microfluidic technology for antibacterial resistance study and antibiotic susceptibility testing: Review and perspective. *ACS Sensors*, 6(1), 3-21. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c02175>
- Nugteren, S., Pleumeekers, H. J. C. M., & Eekhof, J. A. H. (2015). CRP-POCT: wanneer nodig en wanneer niet? *Huisarts & Wetenschap*, 58(6), 322-326.
- O'Kane, M. J., McManus, P., McGowan, N., & Lynch, P. M. (2011). Quality error rates in point-of-care testing. *Clinical Chemistry*, 57(9), 1267-1271. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.164517>
- Onabola, C. O. (2019). Planetary health as a central context to the Sustainable Development Goals (SDGs). *Journal of Environmental Health and Sustainable Development*, 4(3), 798-801. <https://doi.org/10.18502/jehsd.v4i3.1495>
- Oxford Nanopore Technologies. (2023). *Discover nanopore sequencing*. Geraadpleegd op 15 september 2023, van <https://nanoporetech.com/products/minion>
- Palermi, A., Manca, A., Mastrantonio, F., Maiese, D., Curatolo, A., Antonucci, M., Simiele, M., De Nicolò, A., & D'Avolio, A. (2024). Comparative performance assessment of novel fluorescence immunoassay POCTs for measuring circulating levels of vitamin-D. *Molecules*, 29(7), 1636. <https://doi.org/10.3390/molecules29071636>
- Peeters, P-H. (2023). De mantelzorger als verpleegkundige. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, C5469.
- Perez, M., Mahaffey, K. W., Hedlin, H., Rumsfeld, J. S., Garcia, A., Ferris, T., Balasubramanian, V., Russo, A. M., Rajmane, A., Cheung, L., Hung, G., Lee, J., Kowey, P. R., Talati, N., Nag, D., Gummidipundi, S., Beatty, A. L., Hills, M. T., Desai, S., (...) Turakhia, M. P.. (2019). Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 381(20), 1909-1917. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901183>
- Poland, D. C., & Cobbaert, C. M. (2024). Blood self-sampling devices: Innovation, interpretation and implementation in total lab automation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, June, 1-11. <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-0508>
- Poldervaart, J. M., Reitsma, J. B., Backus, B. E., Koffijberg, H., Veldkamp, R. F., Haaf, M. E. T., Appelman, Y., Mannaerts, H. F., Van Dantzig, J. M., Van den Heuvel, M., Farissi, M. E., Rensing, B. J. W. M., Ernst, N., Dekker, I. M., Hartog, F. R. D., Oosterhof, T., Lagerweij, G. R., Buijs, E. M., Van Hessen, M. W. J., & Hoes, A. W. (2017). Effect of using the HEART score in patients with chest pain in the emergency department. *Annals of Internal Medicine*, 166(10), 689. <https://doi.org/10.7326/m16-1600>
- Punjabi, U., Goovaerts, I., Peeters, K., & De Neubourg, D. (2023). Semen thresholds of normality established by the WHO do not reveal genome instability: A potential occult male factor. *Genes*, 14(2), 239. <https://doi.org/10.3390/genes14020239>
- Ramakers, C., Van der Heul, C., & Van Wijk, E. M. (2012). Stollingsonderzoek: PT en APTT (labquiz). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 156, A3985.
- Ramerman, L., Hek, K., Van Beusekom, S., Elffers, B., Baarda, E., Winckers, M., Verheij, R., & Hasselaar, J. (2023). *Zorg op de huisartsenpost. Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn: jaarcijfers 2022 en trendcijfers 2018-2022*. Nivel. Geraadpleegd 21 augustus 2023, van <https://www.nivel.nl/nl/publicatie/zorg-op-de-huisartsenpost-nivel-zorgregistraties-eerste-lijn-jaarcijfers-2022-en>

- Rampton, V., Böhmer, M., & Winkler, A. (2021). Medical technologies past and present: How history helps to understand the digital era. *The Journal of Medical Humanities*, 43(2), 343-364. <https://doi.org/10.1007/s10912-021-09699-x>
- Rensink, W. (2022, 26 oktober). *Check je gezondheid op je pols*. Consumentenbond. Geraadpleegd op 8 augustus 2023, van <https://www.consumentenbond.nl/smartwatch/check-je-gezondheid-op-je-pols>
- Ricós, C., Alvarez, V., Cava, F., Garcia-Lario, J. V., Hernandez, A., Jiménez, C. V., & Simon, M. (2014). Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 59, 491-500.
- Rijk, J. M., Roos, P. R. K. M., Deckx, L., Van den Akker, M., & Buntinx, F. (2015). Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis. *Geriatrics & Gerontology International*, 16(1), 5-20. <https://doi.org/10.1111/ggi.12508>
- Rijksoverheid. (2024). *Wetgeving medische hulpmiddelen*. Geraadpleegd op 7 mei 2024, van <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/medische-hulpmiddelen/nieuwe-wetgeving-medische-hulpmiddelen>
- Robles, L. J. C., & Priefer, R. (2020). Lactose intolerance: What your breath can tell you. *Diagnostics*, 10(6), 412. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060412>
- Rong, L., Zhang, C., Lei, Q., Hu, M., Feng, J., Shu, H., Liu, Y., & Zhang, X. (2016). Hydrogen peroxide detection with high specificity in living cells and inflamed tissues. *Regenerative Biomaterials*, 3(4), 217-222. <https://doi.org/10.1093/rb/rbw022>
- Roszek, B. R., Hilbers-Modderman, E. S., Doornbos, G., & Van Drongelen, A.W. (2013). *Point-of-care testen in de Nederlandse ziekenhuizen: Borging van kwaliteit en veiligheid*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
- Salisbury, A. C. (2011). Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine*, 171(18), 1646. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.361>
- Scholte, N. T. B., & Brugts, J. J. (2024). Opties voor thuismonitoring bij patiënten met hartfalen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 168, D8041.
- Scholtens, A. (2018, 12 februari). *Abrikozenpitten werken niet en zijn levensgevaarlijk*. Vereniging tegen Kwakzalverij. Geraadpleegd op 18 augustus 2023, van [www.kwakzalverij.nl/nieuws/abrikozenpitten-werken-niet-en-zijn-levensgevaarlijk/](http://www.kwakzalverij.nl/nieuws/abrikozenpitten-werken-niet-en-zijn-levensgevaarlijk/) en van [www.kwakzalverij.nl/behandelwijzen/kruiden/giftig-amygdaline-laetrile-en-vitamine-b17-onwerkzaam-tegen-kanker](http://www.kwakzalverij.nl/behandelwijzen/kruiden/giftig-amygdaline-laetrile-en-vitamine-b17-onwerkzaam-tegen-kanker)
- Schop, A., Kip, M. M., Stouten, K., Dekker, S., Riedl, J., Van Houten, R. J., Van Rosmalen, J., Dinant, G. J., IJzerman, M. J., Koffijberg, H., Bindels, P. J. E., Kusters, R., & Levin, M. (2018). The effectiveness of a routine versus an extensive laboratory analysis in the diagnosis of anaemia in general practice. *Annals of Clinical Biochemistry*, 55(5), 535-542. <https://doi.org/10.1177/0004563217748680>
- Schepers, L. M., Mulder, T. A., Kok, B., Bauer, M. P., & Bosch, F. H. (2023). Het beoordelen van de vullingsstatus. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, D7803.

- Sellers, R. M. (1980). Spectrophotometric determination of hydrogen peroxide using potassium titanium(IV) oxalate. *Analyst*, *105*(1255), 950. <https://doi.org/10.1039/an9800500950>
- Sherally, J. (2023). Warda's handschrift, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *167*, B2251.
- Shirasaki, S., Fujii, H., Takahashi, M., Sato, T., Ebina, M., Noto, Y., & Hirota, K. (2007). Correlation between salivary  $\alpha$ -amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, *32*(2), 120-123. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2006.11.008>
- Shokralla, S., Porter, T. M., Gibson, J. F., Dobosz, R., Janzen, D. H., Hallwachs, W., Golding, G. B., & Hajibabaei, M. (2015). Massively parallel multiplex DNA sequencing for specimen identification using an Illumina MISEQ platform. *Scientific Reports*, *5*(1), 9687. <https://doi.org/10.1038/srep0968>
- Smedemark, S. A., Llor, C., Aabenhus, R., Fournaise, A. V., Jørgensen, K. J., & Olsen, O. (2022). Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *The Cochrane Library*, *10*(10), CD010130. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010130.pub3>
- Slee, P. H. Th. J., & Baalbergen J. J. (2023). Glucosemeters en -sensoren bij diabetes mellitus (deel 1): Uitleg meetmethoden en wet- en regelgeving. *Geneesmiddelenbulletin*, *57*(6), e2023.6.9. Geraadpleegd op 17 juli 2023, van <https://www.ge-bu.nl>
- Slee, P. H. Th. J., Helmerhorst, F. M., & Nieuwhof, M. A. E. (2023). Glucosemeters en -sensoren bij diabetes type 1 (deel 2): Effectiviteit van controle met bloedglucosemeters, continue glucosemetingen of 'flash'-glucosemetingen. *Geneesmiddelenbulletin*, *57*(6), e2023.6.10. Geraadpleegd op 17 juli 2023, van <https://www.ge-bu.nl>
- Sobczyńska-Malefora, A., Delvin, E., McCaddon, A., Ahmadi, K. R., & Harrington, D. J. (2021). Vitamin B12 status in health and disease: A critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency: Clinical and laboratory pitfalls. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *58*(6), 399-429. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1885339>
- Solorzano, C. S., Serwinski, B., Grano, C., & Steptoe, A. (2023). Longitudinal association between saliva and hair cortisol concentration: A systematic comparison. *Psychoneuroendocrinology*, *156*, 106340. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106340>
- Stål, I., Wennerholm, U., Nordstrom, L., Ladfors, L., & Wiberg-Itzel, E. (2020). Fetal scalp blood sampling during second stage of labor – analyzing lactate or pH? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, *35*(6), 1100-1107. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1743656>
- Steenmeijer, M. A., Rodrigues, J. F. D., Zijp, M. C., & Waaijer-van der Loop, S. L. (2022). The environmental impact of the Dutch health-care sector beyond climate change: An input-output analysis. *Lancet Planet Health*, *6*(12), e949- e957.



- Stergiou, G. S., O'Brien, E., Myers, M. G., Palatini, P., Parati, G., Kollias, A., Birmpas, D., Kyriakoulis, K. G., Bountzona, I., Stambolliu, E., Anagnostopoulos, I., Karpettas, N., Menti, A., Asmar, R., De la Sierra, A., De Leeuw, P., Dolan, E., Head, G. A., Imai, Y., & Weber, M. A. (2019). STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: Systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices. *Journal of Clinical Hypertension*, 21(11), 1616–1622. <https://doi.org/10.1111/jch.13710>
- Stergiou, G. S., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., Persu, A. Mancia, G., Kreutz, R., European Society of Hypertension Council, & the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability (2021). Praktische richtlijn van de European Society of Hypertension 2021 voor spreekkamer- en ambulante bloeddrukmetingen (A. van Ittersum, P. van der Niepen, D. van Twist, & L. Vogt, vert.). European Society of Hypertension. Geraadpleegd op 31 augustus 2023 van [https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2023/01/ESH-2021-BP-measurement-guidelines\\_Dutch.pdf](https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2023/01/ESH-2021-BP-measurement-guidelines_Dutch.pdf)
- Steyerberg, E. W., Pencina, M. J., & Van Calster, B. (2012). Stand van zaken onderscheidend vermogen, reclassificatie en netto-nut: Methodologie van onderzoek 7: de voorspellende waarde van biomarkers. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 156, A5029.
- Stoffel, M., Greene, D. N., Beal, S. G., Foley, P., Killeen, A. A., Shafi, H., & Terrazas, E. (2022). Direct-to-consumer testing for routine purposes. *Clinical Chemistry*, 68(9), 1121–1127. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac106>
- Stouten, K., Wolfhagen, F. H., Castel, R., Van de Werken, M., Klerks, J., Verheijen, F. O., & Vermeer, H. J. (2023). Testing for lactase non-persistence in a Dutch population: Genotyping versus the hydrogen breath test. *Annals of Clinical Biochemistry*, 60(4), 243–248. <https://doi.org/10.1177/00045632231159288>
- Strategies in Regulated Markets. (2023). *Geschat potentieel digitale zorg: Onderzoek naar opbrengsten digitalisering van zorg*. (Rapport in opdracht van ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport).
- Strategies in Regulated Markets. (2024, 19 januari). *Geschat potentieel digitale zorg [Excel-model]*. Geraadpleegd op 16 juni 2024, van: <https://www.sirm.nl/docs/Publicaties/Geschat-potentieel-digitale-zorg-Excel-model>.
- STRIDE BP. (2023). Joint initiative with ESH, ISH & WHL. Validated blood pressure monitors. Geraadpleegd op 14 augustus 2023, van <https://www.stridebp.org/bp-monitors/>
- Tabei, F., Abohelwa, M., Davis, D. P., Sethi, P., Nugent, K., & Chong, J. W. (2022). A novel smartphone-based & personalized atrial fibrillation detection: A preliminary study. In *Proceedings 2022 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT)* (pp. 18–21). IEEE. <https://doi.org/10.1109/hi-poct54491.2022.9744074>
- Taddio, A., Ipp, M., Thivakaran, S., Jamal, A., Parikh, C., Smart, S., Sovran, J., Stephens, D., & Katz, J. (2012). Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*, 30(32), 4807–4812. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.011>

- Van den Brink, N., Even, R., Delic, E., Van Hellenberg Hubar-Fisher, S., & Van Rossum, H. H. (2023). Self-sampling of blood using a topper and pediatric tubes; A prospective feasibility study for PSA analysis using 120 prostate cancer patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(12), 2159-2166. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0272>
- Vandenbroucke, J. P., Rosing, J., Bloemenkamp, K. W. M., Middeldorp, S., Helmerhorst, F. M., Bouma, B. N., & Rosendaal, F. R. (2001). Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*, 344(20), 1527-1535. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105173442007>
- Van der Tol, G. (2023). *Cowmanager, ahead of the herd together*. Geraadpleegd op 9 september 2023, van <https://www.cowmanager.com>
- Van der Zaag, P. J. (2022). Next generation sequencing: Een revolutie in genomanalyse voor kankerdiagnostiek en infectieziekten. *Nederlands Tijdschrift voor Natuurkunde*, 88(9), 16-21.
- Van Dongen, J. E., Berendsen, J. T. W., Steenbergen, R. D., Wolthuis, R. M., Eijkel, J. C., & Segerink, L. (2020). Point-of-care CRISPR/Cas nucleic acid detection: Recent advances, challenges and opportunities. *Biosensors & Bioelectronics*, 166, 112445. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112445>
- Van Ekeren, K. (2023, 23 februari). *Bloedsuiker meten zonder prikken met Apple Watch: het komt eraan*. Geraadpleegd op 18 augustus 2023, van <https://www.iphoned.nl/nieuws/apple-watch-bloedsuiker-meten/>
- Van Rossum, A. P., Verboeket-van de Venne, W. P. H. G., Bakkeren, D. L., Herpers, R. L. J. M., Hoedemakers, R. M. J., Oosterhuis, W. P., & De Waard, H. (2020). Leidraad voor implementatie en uitvoering van reflecterend testen in de tweede lijn. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Geraadpleegd op 18 mei 2023, van <https://www.nvkc.nl/files/Richtlijnen/210820-definitief-leidraad-reflect-testen.pdf>
- Van Velzen, M., De Graaf-Waar, H. I., Ubert, T., Van der Willigen, R. F., Muilwijk, L., Schmitt, M. A., Scheper, M., & Van Meeteren, N. (2023). 21st century (clinical) decision support in nursing and allied healthcare: Developing a learning health system: A reasoned design of a theoretical framework. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 23(1), 279. <https://doi.org/10.1186/s12911-023-02372-4>
- Veldhoen, E. S., De Vooght, K. M., Slieker, M. G., Versluys, A. B., & Turner, N. M. (2014). Analysis of bloodgas, electrolytes and glucose from intraosseous samples using an i-STAT® point-of-care analyser. *Resuscitation* 85(3), 359-363. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.12.002>
- Vitamine – (onmisbare voedingsstof). (z.d.). In: *Etymologiebank.nl*. Geraadpleegd op 18 augustus 2024, van <https://etymologiebank.nl/trefwoord/vitamine>
- Vitestro. (2024). *Introducing the new standard in blood drawing*. Geraadpleegd op 20 mei 2024, van <https://vitestro.com>
- Voedingscentrum. (z.d.). *Vitamines*. Geraadpleegd op 18 mei 2024, van <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vitamines>

- Vonk, R. A. A., Hilderink, H. B. M., Plasmans, M. H. D., Kommer, G. J., & Polder, J. J. (2020). *Toekomstverkenning zorguitgaven 2015–2060: Kwantitatief vooronderzoek in opdracht van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR). Deel I: toekomstprojecties*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2020-0059>
- Wang, B., Li, Y., Zhou, M., Han, Y., Zhang, M., Gao, Z., Liu, Z., Chen, P., Du, W., Zhang, X., Feng, X., & Liu, B. (2023). Smartphone-based platforms implementing microfluidic detection with image-based artificial intelligence. *Nature Communications*, *14*(1), 1341. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36017-x>
- Wester, V. L., Van der Wulp, N. R., Koper, J. W., De Rijke, Y. B., & Van Rossum, E. F. C. (2016). Hair cortisol and cortisone are decreased by natural sunlight. *Psychoneuroendocrinology*, *72*, 94–96. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.016>
- Whitmee, S., Haines, A., Beyrer, C., Boltz, F., Capon, A. G., De Souza Dias, B. F., Ezeh, A., Frumkin, H., Gong, P., Head, P., Horton, R., Mace, G. M., Marten, R., Myers, S. S., Nishtar, S., Osofsky, S. A., Pattanayak, S. K., Pongsiri, M. J., Romanelli, C., & Yach, D. (2015). Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: Report of The Rockefeller Foundation–Lancet Commission on planetary health. *Lancet*, *386*(10007), 1973–2028. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60901-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60901-1)
- Wielders, J. P. M., Muskiet, F. A. J., & Van de Wiel, A. (2010). Nieuw licht op vitamine D: Herwaardering van een essentieel prohormoon. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *154*, A1810.
- Wishart, D. S., Cheng, L. L., Copié, V., Edison, A. S., Eghbalnia, H. R., Hoch, J. C., Gouveia, G. J., Pathmasiri, W., Powers, R., Schock, T. B., Sumner, L. W., & Uchimiyi, M. (2022). NMR and Metabolomics: A roadmap for the future. *Metabolites*, *12*(8), 678. <https://doi.org/10.3390/metabo12080678>
- World Health Organization. (2021). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* (6th edition).
- Xu, M., Bunes, B. R., & Zang, L. (2011). Paper-based vapor detection of hydrogen peroxide: Colorimetric sensing with tunable interface. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *3*(3), 642–647. <https://doi.org/10.1021/am1012535>
- Yan, B., Ye, W., Wang, J., Jia, S., Gu, X., Hu, H., Xiang, W., Wu, T., & Xiao, X. (2022). Evaluation of sperm DNA integrity by mean number of sperm DNA breaks rather than sperm DNA fragmentation index. *Clinical Chemistry*, *68*(4), 540–549. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab280>
- Zarbl, J., Eimer, E., Gigg, C., Bendzuck, G., Korinth, M., Elling-Audersch, C., Kleyer, A., Simon, D., Boeltz, S., Krusche, M., Mucke, J., Muehlensiepen, F., Vuillermé, N., Krönke, G., Schett, G., & Knitza, J. (2022). Remote self-collection of capillary blood using upper arm devices for autoantibody analysis in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*, *8*(2), e002641. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002641>

- Zaretsky, J., Eaton, K., Sonne, C., Zhao, Y., Jones, S., Hochman, K., & Blecker, S. (2023). Evaluating whether an inpatient initiative to time lab draws in the evening reduces anemia. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(5), 887-895. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad041>
- Zorginstituut Nederland/GIPdatabank. (2024, 22 april). *Totale kosten 2019-2023, hulpmiddelencategorie F: Diabeteshulpmiddelen*. Geraadpleegd op 20 mei 2024, van [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=h&label=00-totaal&tabel=B\\_01-basis&geg=tk&item=F](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=h&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=tk&item=F) [Wegens het niet uniform registreren van hulpmiddelen, laat de GIPdatabank sinds 24 juli 2024 geen hulpmiddelengegevens meer zien]



# Eerdere uitgaven

Hogeschool Rotterdam Uitgeverij

---



## **Bias in grote taalmodellen voor AI-toepassingen in de gezondheidszorg**

Auteur Thierry Desot

ISBN 9789083481234

Verschijningsdatum november 2024

Aantal pagina's 136



## **Dementie, geestelijke gezondheid en gedrag**

Auteur Sjacko Sobczak

ISBN 9789083481227

Verschijningsdatum november 2024

Aantal pagina's 108



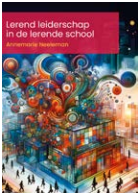
## **Samen werken aan een klimaatbestendig, waterrobuust en waterbewust Rotterdam**

Auteur Ted Veldkamp

ISBN 9789083481203

Verschijningsdatum november 2024

Aantal pagina's 112



## **Lerend leiderschap in de lerende school**

Auteur Annemarie Neeleman

ISBN 9789493012493

Verschijningsdatum mei 2024

Aantal pagina's 112



## **Voor ieder kind een stevig taalhuis**

Auteur Martine van der Pluijm

ISBN 9789493012486

Verschijningsdatum februari 2024

Aantal pagina's 100



## **In stapjes radicaal digitaal circulair worden**

Auteur Ton Kollenburg

ISBN 9789493012462

Verschijningsdatum november 2023

Aantal pagina's 112



## **Bouwen aan motiverende leeromgevingen**

**Auteur** Petra Poelmans

**ISBN** 9789493012479

**Verschijningsdatum** november 2023

**Aantal pagina's** 92



## **Samen onderzoekend werken aan onderwijskwaliteit**

**Auteur** Jeroen S. Rozendaal

**ISBN** 9789493012455

**Verschijningsdatum** november 2023

**Aantal pagina's** 124



## **Artificial Intelligence voor Duurzamere en Efficiëntere Logistiek**

**Auteur** Dr. Raymond Hoogendoorn

**ISBN** 9789493012431

**Verschijningsdatum** mei 2023

**Aantal pagina's** 76



## **Versterken van het curriculaire denken en werken binnen Hogeschool Rotterdam**

**Auteur** Dominique Sluijsmans

**ISBN** 9789493012417

**Verschijningsdatum** januari 2023

**Aantal pagina's** 94



## **In verband met taal**

**Auteur** Jacqueline van Kruiningen

**ISBN** 9789493012400

**Verschijningsdatum** januari 2023

**Aantal pagina's** 136



## **Zelfregulerend leren gaat niet vanzelf**

**Auteur** Patrick Sins

**ISBN** 9789493012424

**Verschijningsdatum** januari 2023

**Aantal pagina's** 124

## Point of care technologie: van innovatieve labtest tot digitale (zelf)zorg



De gezondheidszorg is in transitie en staat voor grote uitdagingen als het gaat om kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid. De passende inzet van point of care technologie (POCT) en digitale (zelf)zorg kunnen hieraan een positieve bijdrage leveren, onder andere door het verbeteren van de arbeidsproductiviteit als oplossing voor de krapte op de arbeidsmarkt en door het verplaatsen van zorgdiagnostiek uit het medisch laboratorium naar andere zorgprofessionals en de mensen thuis. Bovendien draagt point of care technologie zo bij aan de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van zorg, en verbetert het, mits goed geïmplementeerd, de zorgervaring en geeft het patiënten meer regie over hun gezondheid.

Momenteel voltrekt zich een ware kennisrevolutie op het gebied van innovatieve zorgtechnologie, kunstmatige intelligentie en miniaturisatie van medische meetapparatuur, wat een enorm potentieel aan mogelijkheden biedt voor innovatieve laboratorium- en point of care technologie. Het is de uitdaging om dit potentieel te ontsluiten en voor iedereen beschikbaar te maken. Om dit te kunnen realiseren is het essentieel dat de zorgprofessionals van de toekomst hier nu al in de praktijk kennis mee maken, en door onderwijs en eigen onderzoek weten welke mogelijkheden zorgtechnologie, en point of care technologie in het bijzonder, de gezondheidszorg kan bieden.

Vanuit zijn jarenlange praktijkervaring als klinisch chemicus in een ziekenhuislaboratorium belicht Jacques Hens in deze publicatie bij zijn openbare les de belangrijkste aspecten, voor- en nadelen en kritische succesfactoren van point of care technologie. Hij beschrijft de belangrijkste innovaties in de laboratoriumtechnologie als basis voor nieuwe point of care testing en de valkuilen bij het ontwikkelen en toepassen van point of care labtesten voor biomarkers.

Jacques Hens is als lector 'Innovatie laboratorium- en point of care technologie' verbonden aan Kenniscentrum Zorginnovatie van Hogeschool Rotterdam. In nauwe samenwerking met twee lectoraten zorgtechnologie onderzoekt het lectoraat van Jacques Hens de mogelijkheden, barrières en randvoorwaarden voor het ontwikkelen en uitvoeren van metingen bij mensen in hun eigen omgeving ten behoeve van preventie of monitoring van gezondheids- of zorgvragen.