CAT (Critically Appraised Topic)

Definitie en validatie van evidence-based, klinisch chemische aanvraagpanels voor laboratoriumbepalingen op lichaamsvochten

Author: Chloë Lundin
Supervisor: Prof. Glynis Frans
Search/methodology verified by: Prof. Glynis Frans
08/09/2026

Clinical bottom line

Inleiding

Klinisch-chemische analyses op sereuze lichaamsvochten (pleura-, peritoneaal- en pericardvocht) zijn essentieel voor de differentiaaldiagnostiek van acute en chronische ziektebeelden. De meeste commerciële in-vitro diagnostica (IVD's) zijn door fabrikanten echter uitsluitend gecertificeerd en gevalideerd voor serum, plasma of urine. Het testen van alternatieve lichaamsvochten geldt daardoor als off-label gebruik. Onder de Europese IVD-R (2017/746) wetgeving is er strenger toezicht op het uitvoeren van deze off-label analyses waardoor er nood is aan uitgebreide validatie van evidence-based chemische analyses op lichaamsvochten.

Literatuurstudie

De literatuur ondersteunt het klinisch nut van specifieke parameters per vochttype:

Peritoneaal vocht: De serum-ascites albumine gradiënt (SAAG) is superieur aan totaal eiwit voor het aantonen van portale hypertensie. Amylase, bilirubine totaal, creatinine, ureum, glucose, LDH, triglyceriden, cholesterol, WBC-telling en differentiatie zijn eveneens onderbouwd.

Pleuravocht: De Light's criteria (totaal eiwit en LDH) vormen de gouden standaard voor het onderscheid tussen exsudaten en transsudaten. Aanvullende evidentie bestaat voor albumine, bilirubine totaal, amylase, lipase, glucose, triglyceriden, cholesterol en WBC-telling -en differentiatie.

Pericardvocht: Routinematige chemische analyses ontberen sterke wetenschappelijke evidentie; de diagnostiek berust hier primair op cytologische en microbiologische onderzoeken.

Analyse in de praktijk

Een retrospectieve analyse van aanvragen op sereuze lichaamsvochten in UZ Leuven (n=4739) toonde aan dat de meerderheid betrekking had op peritoneaal- en pleuravocht. Problematisch was dat 24,4% van de aanvragen als ongedefinieerd vocht werd

ingediend, vaak zonder anatomische herkomst, wat correcte interpretatie bemoeilijkt. De overige aangevraagde combinaties van parameters sloten nauw aan bij de huidige richtlijnen.

Matrix-effecten en HLI-interferentie

Gezien dit off-label gebruik kunnen validatiegegevens voor standaardmatrices niet zondermeer worden geëxtrapoleerd naar lichaamsvochten, zoals bijvoorbeeld de invloed van matrix-effect of HLI-interferentie. Spiking-experimenten tonen doorgaans in de literatuur aan dat matrix-effecten geen significant effect hebben. Interferentie door hemolyse, icterus en lipemie (HLI) vormt echter een substantieel risico. Uit de literatuurstudie bleek dat serum indices vermoedelijk niet zomaar mogen worden toegepast op lichaamsvochten.

Conclusie

Er bestaat een duidelijke noodzaak tot uitgebreide validatie van evidence-based klinisch-chemische parameters op lichaamsvochten om een conclusie te kunnen trekken omtrent aanwezigheid van matrix-effecten of interferentie door HLI-indices.

Clinical/Diagnostic scenario

Het analyseren van klinisch-chemische parameters in lichaamsvochten, zoals pleuravocht, peritoneaal vocht en pericardvocht, vormt een hoeksteen in de differentiaaldiagnostiek van uiteenlopende acute en chronische ziektebeelden. Metingen van onder andere totaal eiwit, glucose, lactaat en LDH in deze matrices bieden essentiële inzichten bij het differentiëren tussen infectieuze, inflammatoire, maligniteitsgebonden of transsudatieve etiologieën.

Ondanks de grote klinische waarde worden laboratoria in de dagelijkse praktijk geconfronteerd met een analytische uitdaging. Het overgrote merendeel van de commercieel beschikbare IVD's en bijbehorende reagenskits zijn door de fabrikant uitsluitend gecertificeerd en gevalideerd voor matrixen zoals serum, plasma of urine. Het gebruik van deze testen voor alternatieve lichaamsvochten valt daardoor onder off-label gebruik. Dit houdt in dat het laboratorium de volledige verantwoordelijkheid draagt voor het aantonen van de analytische en klinische prestaties van de test op die specifieke matrix. Daarnaast zorgt de introductie van de Europese IVD-R (2017/746) wetgeving voor een regelgevende druk op laboratoria.

Hoewel klinische richtlijnen het nut van specifieke parameters (zoals de Light's criteria voor pleuravocht) breed ondersteunen, ontbreekt het voor veel zeldzamere parameters aan robuuste, gestandaardiseerde validatiedata in de literatuur. Ge et al. geeft in hun studie van 2025 hiervoor een eerste aanzet.[1] Door middel van spiking-experimenten en

evaluatie van eventuele matrix-effecten tracht men hier de analytische juistheid en recovery te bepalen. Het matrix-effect is gebaseerd op het principe dat de fysisch-chemische eigenschappen van lichaamsvochten sterk afwijken van serum of plasma. Matrix-effecten ontstaan door variërende viscositeit, afwijkende eiwitconcentraties, oppervlaktespanning of de aanwezigheid van cellulair debris die de analytische nauwkeurigheid en precisie kunnen verstoren. Ongevalideerd gebruik kan hierdoor kruisreactiviteit, interferenties en afwijkende recovery-waarden met zich meebrengen, wat kan leiden tot foute analyseresultaten en verkeerde klinische beslissingen.

In deze CAT wordt de evidentie achter de scheikundige parameters op lichaamsvochten nagegaan. Verder is men in de praktijk van UZ Leuven gaan kijken wat het aanvraagpatroon is van clinici en welke parameters er worden aangevraagd op lichaamsvochten. Op basis van de literatuurstudie, werd er getracht een overzicht op te stellen van klinisch nuttige en evidence-based parameters. Ter inleiding van uitgebreidere validatiestudies, is er ook gekeken in de literatuur naar het optreden van matrix-effect en de toepassing van serum indices (hemolyse, icterus, lipemie) op lichaamsvochten.

Question(s)

1. *Voor welke scheikundige parameters bestaat er evidentie voor bepaling op lichaamsvochten?*
2. *Welke (combinaties van) testen worden in de praktijk van UZ Leuven aangevraagd en komt dit overeen met evidence-based medicine?*
3. *Spelen matrix-effect en de interferenten hemolyse, icterus en lipemie een rol bij analyse van parameters op lichaamsvochten?*

Search terms

MeSH Database (PubMed): MeSH term: “body fluid”, “peritoneal fluid”, “pleural fluid”, “pericardial fluid”, “ascites”, “matrix”, “matrix effect”, “interference”, “indices”, “hemolysis”, “icterus”, “lipemia”, “chemistry”, “analytes”

International organizations: Clinical & Laboratory Standards (CLSI) Institute, ARUP laboratories, American Association for the Study of Liver Diseases 2012 (AASLD), British Thoracic Society guidelines 2010, Clinical Laboratory Diagnostics, The European Association for the Study of the Liver (EASL), European Society of Cardiology

UpToDate Online: “peritoneal fluid”, “ascites”, “pericardial fluid”, “pleural fluid”, “spontaneous bacterial peritonitis”, “secondary bacterial peritonitis”

Relevant evidence/references

1. Ge M, Seely S, Kelner MJ, Fitzgerald RL, Suhandynata RT. A Rapid Approach for Assessing Body Fluid Matrix Effects. *Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2025;10(6):1552-1563. doi:10.1093/jalm/jfaf109
2. Lisbeth A, Lok-Vergadering P, Ziekenhuis J. *Diagnostiek van Vochten*. 2013.
3. Wayne P. *CLSI. Analysis of Body Fluids in Clinical Chemistry*. CLSI guideline C49.; 2018. www.clsi.org.
4. Biggins SW APGTGGPLSNM. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) . 2021;74(2).
5. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis*. 2018.
6. ARUP laboratories: Body Fluid Reference Intervals and/or Interpretive Information for Select Analytes. Accessed September 9, 2026. https://www.aruplab.com/bodyfluids
7. John Hoefs MTBM and PHM. Intraperitoneal Coagulation in Chronic Liver Disease Ascites. *Digestieve diseases and sciences*. 1980;26(6).
8. Du L, Wei N, Maiwall R, Song Y. Differential diagnosis of ascites: Etiologies, ascitic fluid analysis, diagnostic algorithm. *Clin Chem Lab Med*. *Walter de Gruyter GmbH*. 2024;62(7):1266-1276. doi:10.1515/cclm-2023-1112
9. Thomas L. Clinical laboratory diagnostics Chapter 47: extravascular fluids. Published online 2020. Accessed September 9, 2026. https://clinical-laboratory-diagnostics.com/k47.html
10. Block DR, Algeciras-Schimnich A. Body fluid analysis: Clinical utility and applicability of published studies to guide interpretation of today's laboratory testing in serous fluids. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(4-5):107-124. doi:10.3109/10408363.2013.844679
11. British Society of Gastroenterology BA for the S of the Liver. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70(1).
12. Engel· H, Bac DJ, Brouwer R, Blijenberg BG, Lindemans J. *Diagnostic Analysis of Total Protein, Albumin, White Cell Count and Differential in Ascitic Fluid*. Vol 33. 1995.
13. Runyon BA. Evaluation of adults with ascites. *UpToDate*. Published online 2026. Accessed September 9, 2026. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-adults-with-ascites
14. Heffner JE. Pleural fluid analysis in adults with a pleural effusion. *UpToDate*. Published online 2026. Accessed September 9, 2026. https://www.uptodate.com/contents/pleural-fluid-analysis-in-adults-with-a-pleural-effusion

15. Thaler MA, Bietenbeck A, Schulz C, Luppa PB. Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusions. *Clin Biochem*. 2017;50(3):134-138. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.10.008

16. Roberts ME RNMN. British Thoracic Society guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023;78.

17. Zheng WQ, Hu Z De. Pleural fluid biochemical analysis: The past, present and future. *Clin Chem Lab Med*. *De Gruyter Open Ltd*. 2023;61(5):921-934. doi:10.1515/cclm-2022-0844

18. Heffner JE BLBCDJM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6).

19. Staats BA ERBLDDPUOK. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo clinic Proc*. 1980;55(11).

20. Fender EA, Zack CJ. Shining a new light on pericardial fluid. *Heart*. *BMJ Publishing Group*. 2021;107(19):1528-1529. doi:10.1136/heartjnl-2021-319929

21. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. *Oxford University Press*. 2015;36(42):2921-2964. doi:10.1093/eurheartj/ehv318

22. Bockus L, Nakamura K, Chen M. Heart of Gold: A Scintillating Pericardial Effusion. *Circulation*. 2022;145(9):713-717. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058063

23. Block DR, Ouverson LJ, Wittwer CA, Saenger AK, Baumann NA. An approach to analytical validation and testing of body fluid assays for the automated clinical laboratory. *Clin Biochem*. 2018;58:44-52. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.05.002

24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2012). Hemolysis, Icterus, and Lipemia/Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis (CLSI Document C56-A). Clinical and Laboratory Standards Institute.

25. Eigsti RL, Krasowski MD, Vidholia A, Merrill AE. Review of interference indices in body fluid specimens submitted for clinical chemistry analyses. *Pract Lab Med*. 2020;19. doi:10.1016/j.plabm.2020.e00155

26. Block DR, Lasho MA, Donato LJ, Meeusen JW. Establishing hemolysis, icterus, and lipemia interference limits for body fluid chemistry analytes measured on the Roche cobas instrument. *Am J Clin Pathol*. 2024;162(4):356-368. doi:10.1093/ajcp/aqae040

27. Unsihuay D WP. ADLM. *Clinical Laboratory News*. 2024;50. Accessed September 9, 2026. https://myadlm.org/cln/articles/2024/marchapril/breaking-down-body-fluids

28. Lo SY, Saifee NH, Mason BO, Greene DN. Filling in the gaps with non-standard body fluids. *Pract Lab Med*. 2016;5:24-31. doi:10.1016/j.plabm.2016.03.003

1. Voor welke scheikundige parameters bestaat er evidentie voor bepaling op lichaamsvochten?

In dit eerste luik van de CAT, is men per type sereus vocht gaan kijken naar de bestaande evidentie voor het bepalen van scheikundige parameters.

1.1. Peritoneaal vocht

Pathologische accumulatie van vocht in de peritoneale holte wordt ascites genoemd. Symptomen ontstaan pas bij een hoeveelheid van >500 ml.[2] Portale veneuze hypertensie drijft het vocht uit de vasculaire ruimte waardoor extravasatie van vocht in de peritoneale holte kan optreden. Anderzijds kan er door een daling van oncotische druk, bijvoorbeeld door hypoalbuminemie bij nefrotisch syndroom of verstoring van capillaire permeabiliteit met eiwitlekkage, vocht in de peritoneale holte lekken. Wanneer vocht in de buikholte terecht komt, wordt het geabsorbeerd door het lymfesysteem. Wanneer de capaciteit van dat systeem overschreven wordt, zorgt dit voor vochtaccumulatie. Ongeveer 80-85% van patiënten met ascites kennen als oorzaak hepatische cirrose, 10% lijdt aan maligniteit en 3-5% betreft cardiaal falen.[3–5]

1.1.1. Albumine

Albumine in ascitesvocht kan worden gebruikt voor het onderscheid tussen hoge en lage gradiënt vochten, wat een vernieuwde classificatie is ten opzichte van de oude benamingen exsudaat en transsudaat. Dit wordt toegepast als de serum/ascites albumine gradiënt (SAAG) en wordt aangeraden als eerstelijnstest.[6] De gradiënt werd eerst voorgesteld door Hoefs et al. (1981) en is een reflectie van de hydrostatische druk in de portale circulatie waardoor er een onderscheid kan worden gemaakt tussen portale hypertensie en non-portale hypertensie.[7] Een gradiënt van ≥1.1 g/dl (≥11 g/L) wordt beschouwd als hoog en weerspiegelt een hoge hydrostatische druk en dus portale hypertensie met een diagnostische accuraatheid van 97%.[2,3,8] Voorbeelden van hoge gradiënt aandoeningen zijn levercirrose, Budd-Chiari syndroom, congestief hartfalen, fulminant hepatisch falen, fatty liver disease en veno-occlusieve ziekte. Bij een albumine gradiënt van <11 g/L kan ascites door andere oorzaken ontstaan zijn, zoals peritoneale metastase, tuberculeuze peritonitis of pancreatitis. Hier wordt er van uit gegaan dat ascites gerelateerd is aan abnormale capillaire permeabiliteit. Gemengde vormen zoals levercirrose samen met peritoneale metastase of levercirrose met tuberculeuze peritonitis zijn ook geassocieerd met een SAAG ≥11 g/L. Bij nefrotisch syndroom kan de SAAG zowel <11 g/L als ≥11 g/L bedragen.[9] In vergelijking met totaal eiwit wordt deze parameter minder beïnvloed door behandeling met diuretica aangezien het een directe relatie heeft met de portale druk en dus minder varieert onder externe invloeden.[2,10] Daarom is SAAG-bepaling superieur aan bepaling van totaal eiwit op ascitesvocht. Bepaling van totaal eiwit kan leiden tot misclassificatie van transsudaat en exsudaat (tot

wel 20%) volgens de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) en British guidelines on the management of ascites in cirrosis.[4,10,11] Anderzijds vermeldt de AASLD-richtlijn dat toediening van albumine, het tijdstip van staalcollectie en intensieve behandeling met diuretica een foutieve meting van de SAAG kunnen veroorzaken.[4]

Vergelijking van albumine bepaling volgens bromocresolgroen methode (spectrofotometrisch) en turbidimetrische immunoassay toonde een positieve bias voor de bromocresolgroen methode bij bepaling op ascitesvocht. Dit kan worden toegeschreven aan het gebrek aan specificiteit van de bromocresolgroen methode voor albumine en matrix verschillen tussen serum en ascitesvocht. Engel et al. raden aan de bromocresolgroen albumine methode voor ascitesvocht te vermijden.[10,12]

1.1.2. Amylase

Amylase op peritoneaal vocht is volgens ARUP laboratories niet routinematig klinisch geïndiceerd maar kan gebruikt worden ter evaluatie van pancreatische ascites. In normaal peritoneaal vocht is amylase activiteit vergelijkbaar of lager dan in serum of plasma.[6] Ascites van pancreatische oorsprong (bijvoorbeeld acute pancreatitis) kan geassocieerd zijn met peritoneale amylase activiteit 3-6 keer hoger dan het corresponderend serum of plasma staal.[6] Bij pancreatitis zijn amylase (en lipase) in zeer hoge concentraties aanwezig (tot duizenden units per ml) in ascitesvocht.[3,8] Amylase kan echter ook verhoogd in peritoneaal vocht zijn door niet-pancreatische oorzaken, zoals ascites door darmperforatie, ischemie of trombose van de vena mesenterica.[13] Hierbij is amylase activiteit echter ongeveer de helft van serum amylase. Ongeveer 90% van de gevallen waarbij amylase op vocht boven de serum referentiewaarde ligt, is ascites te wijten aan acute pancreatitis of ruptuur van een pancreatische pseudocyste.[9]

Er is onvoldoende evidentie om routine analyse van lipase op peritoneaal vocht te ondersteunen. Het kan bijkomend evidentie opleveren om een pancreatische origine van lichaamsvocht aan te tonen, indien amylase waarden inconclusief zijn en er kan vergeleken worden met een corresponderend serumstaal. Er moet worden vermeld dat amylase meer en uitgebreider bestudeerd is en hierdoor de verkozen parameter is.[6]

1.1.3. Bilirubine totaal

Normaal is bilirubine enkel in hoge concentraties te vinden in gal. Bilirubine totaal kan worden gebruikt voor het opsporen van een choleperitoneum of een galvochtlek, aangezien gal telkens geconjugeerd bilirubine bevat. Een ascites bilirubine totaal concentratie van >6 mg/dL en hoger dan het serum level (ratio >1, CLSI vermeldt >1.7) suggereert een intrahepatische fistel, galblaasruptuur of bovenste darmperforatie.[3,9,10] Na hepatobiliaire en/of pancreatische chirurgie is gallekkage gedefinieerd door de International Study Group of Liver Surgery (ISLS) als een bilirubine concentratie in drainagevocht van ≥3x de serumconcentratie vanaf dag 3 postoperatief of bij nood aan radiologische of operatieve interventies door biliaire collecties of gal peritonitis.[6]

1.1.4. Creatinine en ureum

Creatinine kan worden gebruikt ter evaluatie van urineweglekkage. De concentratie van creatinine in peritoneaal vocht zou gelijk moeten zijn aan de serumconcentratie. Hogere concentraties van creatinine in peritoneaal vocht in vergelijking met serum, kan indicatief zijn voor urineweglekkage.[9] Bij patiënten met urineweglekkage is de concentratie peritoneaal creatinine meestal 30-90 maal hoger dan in serum. Ureum kan bijkomend worden gebruikt ter evaluatie van urineweglekkage. Bij patiënten met lekkage zijn concentraties peritoneaal ureum 10-29 maal hoger dan in bloed beschreven.[6] Gezien creatinine hier de meer stabiele parameter is in vergelijking met ureum (bijvoorbeeld afbraak door urease-positieve bacteriën), moet de meerwaarde van ureum naast creatinine bepaling in vraag worden gesteld.

1.1.5. Glucose

Glucose wordt beschreven als een optionele test bij vermoeden van infecties zoals peritonitis of darmperforatie.[4] Normaal ascitesvocht glucose is gelijk aan de serumconcentratie. Sommige auteurs suggereren dat er geen significante verschillen zijn tussen glucose in steriel ascitesvocht en in ascitesvocht met spontane bacteriële peritonitis (SBP). Anderen rapporteren wel een verlaagde ascites tot serum glucose ratio bij SBP. [6]

Voor de diagnose van een SBP, worden er verschillende cut-off's beschreven. Vocht tot serum glucose ratio <1 heeft een sensitiviteit van 67% en specificiteit van 93% voor de diagnose van SBP. [3] In een andere studie had dezelfde ratio van <1 een sensitiviteit van 77% en specificiteit van 71%.[3] Laag ascitesvocht glucose en een ratio <1 wordt ook gezien bij patiënten met een peritoneale maligniteit of tuberculeuze peritonitis.[10] Stalen van patiënten met darmperforatie, en dus secundaire bacteriële peritonitis, hebben duidelijk lagere glucose concentraties waarbij het merendeel de cut-off van <50 mg/dL hanteert.[6]

Voor tuberculeuze peritonitis worden er verschillende percentages en drempelwaarden vermeld. Zo zou een peritoneale glucose concentratie <50 mg/dL aanwezig zijn in 30-60% van de gevallen van tuberculeuze peritonitis.[3]

1.1.6. WBC-telling -en differentiatie en LDH

Diagnose van een SBP wordt gesteld bij een ascitesvocht PMN-aantal ≥250/mm^3 (of ≥0.25.10^3/L) met of zonder een positieve ascitesvocht cultuur en met afwezigheid van een intra-abdominale bron van infectie.[2,8] Een cut-off van PMN ≥250/µL biedt maximale sensitiviteit voor het vaststellen van SBP, waarbij indicatie optreedt tot kweek en start van antibiotica. Een cut-off van PMN >500/µL biedt een maximale specificiteit voor vaststellen van peritonitis met bacteriële of tuberculeuze oorzaak. Indien dit een bloederig staal betreft (>10 000 RBC/µL), dient er 1 PMN per 250 RBC te worden afgetrokken. Bij een SPB is de WBC-telling zelden >1x10^9 WBC/L.[5]

Secundaire bacteriële peritonitis is de aanwezigheid van ascitesvocht PMN-telling van ≥250/mm^3 en extravasatie van contrast materiaal of vrije peritoneale vrije lucht op beeldvorming of perforatie aangetoond bij chirurgische interventie.[8] Verder wordt diagnose van een secundaire bacteriële peritonitis ondersteund wanneer een patiënt met neutrofiele ascites (PMN ≥250/mm^3) voldoet aan twee van de drie onderstaande criteria: [3,10]

1. Ascitesvocht totaal eiwit ≥1g/dL (of ≥10 g/L)
2. Ascitesvocht glucose ≤50 mg/dL
3. Ascitesvocht LDH >225 U/L (of hoger dan de serum bovenste referentie limiet)

1.1.7. Totaal eiwit

Totaal eiwit kan, zoals hierboven beschreven, worden gebruikt ter differentiatie tussen primaire en secundaire bacteriële peritonitis.[6] De AASLD richtlijnen van 2012 includeren het testen van totaal eiwit op ascitesvocht als routine.[4] Verder onderzoek moeten worden gevoerd om aan te tonen of totaal eiwit <15 g/L een risicofactor is voor het ontwikkelen van SBP bij ascites door cirrose.[8]

1.1.8. Triglyceriden

Triglyceriden meting biedt ondersteunende informatie omtrent de diagnose van chyleuze ascites. Dit ascitesvocht ziet er macroscopisch bijna steeds melkachtig uit. Chylus bestaat uit chylomicronen, wat zeer lichte vetpartikels zijn met een hoge concentratie triglyceriden en lage concentratie cholesterol. De meest voorkomende oorzaken van ontstaan van chylus zijn lymfatische anomalieën en maligniteiten.[3,14] Een peritoneale concentratie van triglyceriden hoger (meestal 2-8x) dan corresponderende serum concentraties is indicatief voor chyleuze ascites en wijst op aanwezigheid van chylomicronen. Correlatie met een corresponderend serumstaal (ook bij gebruik van absolute cut-off's) is vereist aangezien triglyceriden in serum en chylus veranderen op basis van nutritionele status. Er werden reeds absolute referentiewaarden voorgesteld, zoals >200 mg/dL (sommige bronnen >110 mg/dL), om de diagnose te ondersteunen.[6,8,9] Thaler et al. beschrijven een specificiteit van meer dan 95% bij triglyceriden >246 mg/dL. Verder beschreven zij ook bij triglyceriden in peritoneaal vocht >187 mg/dL een sensitiviteit van 87% met een specificiteit van 90%. Als bijkomend criterium voor chylus kan de ratio vocht/serum triglyceriden >1 gehanteerd worden. In geval een triglyceriden tussen 148-187 mg/dL is de interpretatie gebaseerd op het macroscopisch uitzicht en de ratio triglyceriden in vocht en serum. Bij triglyceriden <148 mg/dL is de kans dat het vocht chylus is klein (cut-off 148 mg/dL heeft een sensitiviteit van >95% volgens Thaler et al).[15]

1.1.9. Cholesterol

Gebruik van cholesterol voor differentiatie van maligne ascites in routinematig gebruik blijft controversieel, al zou dit klinisch relevant kunnen zijn.[10] Een concentratie >70 mg/dL

zou kunnen worden gebruikt in het onderscheid tussen maligne ascites en ascites van hepatische oorsprong met een diagnostische specificiteit van 100% en diagnostische efficiëntie van 94%.[9] Andere studies suggereerden een cut-off van 48 mg/dL voor deze differentiatie, al is dit weinig specifiek en wordt gebruik hiervan niet aangeraden.[6] Onder andere door Du et al. werd de cut-off 45 mg/dL gebruikt ter differentiatie van non-portale/maligne (≥45 mg/dL) en benigne/portale (<45 mg/dL) hypertensieve ascites.[2,4,8] Cholesterol >45 mg/dL kan dus ook voorkomen bij tuberculeuze of secundaire bacteriële peritonitis.

1.2. Pleuravocht

De pleuraholte bevat normaliter <15 ml helder vocht met een laag eiwitgehalte (<10 g/L) en cellen afkomstig van het mesotheel. Zo'n 10% van de gehospitaliseerde patiënten heeft een pathologische stapeling van pleuravocht. De meest frequente oorzaken zijn cardiaal (35-40%), maligniteit (20-25%), inflammatie (20-25%), levercirrose, multiple myeloom, bacteriële peritonitis, enzovoort.[16] Pleuravocht kan enerzijds ontstaan door een verhoogde hydrostatische druk, bijvoorbeeld bij congestief hartfalen. Anderzijds kan dit ontstaan door aandoeningen met een verhoogde capillaire permeabiliteit, wat ontstaat bij infectie of inflammatie. Verminderde absorptie door lymfevaten komt voornamelijk voor bij lymfatische obstructie, secundair aan maligniteit.[3]

Voor pleuraal vocht zijn er verschillende soorten effusies, onderverdeeld in twee categorieën, namelijk exsudaat en transsudaat. Deze helpen de etiologie te onderscheiden. Exsudaat wordt veroorzaakt door inflammatie, verhoogde permeabiliteit van de pariëtale membraan capillairen en verminderde vochtabsorptie door de lymfevaten. Het wordt gekarakteriseerd door een hoog eiwitgehalte met aanwezigheid van cellen, vaak veroorzaakt door bacteriële of virale infecties, maligniteit of trauma. Deze zijn vaak unilateraal. Transsudaat wordt typisch veroorzaakt door non-inflammatoire systeemziekten die zorgen voor veranderingen in hydrostatische en/of oncotische druk over de pariëtale membraan. Hierbij blijft de permeabiliteit van de capillairen normaal. Deze zijn meestal bilateraal, bevatten typisch weinig cellen en zijn laag in eiwitgehalte.[10] De voornaamste oorzaak van transsudaat is congestief hartfalen met zo'n 85% van alle gevallen, met hierop volgend hepatische cirrose en nefrotisch syndroom.[3,9]

1.2.1. Totaal eiwit – LDH – albumine

De meest onderzochte parameters op pleuravocht zijn LDH en totaal eiwit in kader van de Light's criteria, dewelke de etiologie kunnen verduidelijken. Deze criteria worden toegepast ter differentiatie tussen exsudaten en transsudaten en hebben een 100% diagnostische sensitiviteit voor de diagnose van exsudaat. Hierbij geldt dat een pleurale

effusie kan worden gedefinieerd als exsudaat wanneer één of meer van volgende criteria voldaan is.[3,6,9,10,17]

1. Pleuravocht tot serum totaal eiwit ratio >0.5 (of totaal eiwit >30 g/L)
2. Pleuravocht tot serum LDH-ratio >0.6
3. Pleuravocht LDH >2/3 van bovenste referentiewaarde van normaal serum LDH

Hier is de totaal eiwit ratio een indicator van capillaire permeabiliteit en de pleuravocht LDH-activiteit een indicatie van inflammatie. Verscheidene studies beschreven door Zheng et al. geven aan dat de Light's criteria, zoals eerder vermeld, een hoge sensitiviteit kennen maar een specificiteit van slechts 70%.[17] Dit laatste wordt voornamelijk veroorzaakt door diuretica gebruik. Light's criteria op pleuravocht hebben een lage diagnostische accuraatheid bij patiënten met hartfalen die worden behandeld met diuretica, waarbij zo'n 15-30% van de transsudaten wordt gemisclassificeerd als exsudaat.[10] Bij deze populatie kan de toevoeging van albumine in serum en pleuravocht, met berekening van de serum-effusie albumine gradiënt, een verbetering van correcte classificatie zorgen van 84% bij een cut-off van >1.2 g/dL.[2] Er wordt ook gesuggereerd dat de totaal eiwit gradiënt kan berekend worden op een gelijkaardige manier. Een gradiënt van >3.1 g/dL verbetert de misclassificatie rate bijna even goed en biedt het voordeel van meteen beschikbaar te zijn zonder verdere analyses te moeten uitvoeren.[3,6,10,17]

Het is niet duidelijk of de bromocrescol groen methode ten opzichte van de turbimetrische immunoassay een gelijkaardige positieve bias toont voor albumine metingen op pleuravocht als werd gezien voor peritoneaal vocht.[10]

Voor bepaling van LDH moet in acht worden genomen dat de aanwezigheid van rode bloedcellen in het staal, die rijk zijn aan LDH, deze criteria kan beïnvloeden door een artificieel verhoogde LDH-waarde.[3] LDH kan ook onstabiel zijn op koelkast en vriestemperatuur.[10] LDH-activiteit >1000 U/L kan wijzen op een exsudaat door empyeem, gecompliceerde parapneumonische effusie (CPPE), cholesterol bevattende effusie, reumatische pleuritis of lymfoom van de lagere pleurale caviteit.[9] LDH <500 U/L zou staan voor een ongecompliceerde parapneumonische effusie.[2]

1.2.2. Bilirubine totaal

Bepaling van bilirubine totaal kan bijkomende evidentie leveren bij de Light's criteria voor differentiatie tussen exsudaat en transsudaat. Hierbij kan een pleuravocht tot serum bilirubine totaal ratio van >0.6 mogelijks consistent zijn met aanwezigheid van exsudaat.[6] Volgens Block et al. wordt bilirubine niet beschouwd als nuttig in de differentiatie van exsudaten en transsudaten, alleen of in combinatie met Light's criteria.[10] Bij een biliopleurale fistel, wat geassocieerd zal zijn met een exsudatieve effusie, zal de vocht tot serum bilirubine totaal ratio >1 zijn.[2]

1.2.3. Amylase en lipase

Amylase in pleurale effusies dient niet routinematig te worden geanalyseerd maar kan optioneel relevant zijn in bepaalde gevallen. Amylase activiteit boven de serum bovenste referentiewaarde wordt gezien bij effusies geassocieerd met acute pancreatitis, eosofagale ruptuur en bij 10% van maligne effusies door ectoptische productie van speeksel amylase door maligne cellen (voornamelijk adenocarcinoom van longen en ovaria). Het kan relevant zijn in de gevallen waarbij de differentiaaldiagnose één van de volgende betreft met een hoge pretest probabiliteit: pancreatische ziekte, oesofagele ruptuur, pancreatische-pleurale fistel of maligniteit. Bij oesofagele ruptuur kan amylase verhoogd zijn door speeksel secreties, anderzijds zal lipase laag tot ondetecteerbaar zijn.[3] Bij acute pancreatitis zijn pleurale effusies exsudaten, waarbij de amylase activiteit >2x de bovenste referentielimiet van serum is (vaak duizenden U/L).[9] Algemeen wordt een verhoogd pleura amylase beschouwd als een waarde hoger dan de bovenste referentielimiet voor serum of een vocht/serum ratio >1.4. Ook hier geldt dat lipase kan worden bepaald bij vermoeden van abdominale origine, maar dat amylase als parameter grondig bestudeerd is en dus de voorkeur naar deze parameter gaat.[6]

1.2.4. pH

Voor bepaling van pH op pleuravocht moet dit staal verzameld worden in een gehepariniseerde spuit en geanalyseerd op een manier identiek aan die die gebruikt wordt voor arteriële bloedgassen. Het is essentieel het vocht anaeroob te verzamelen voor de meting op een bloedgastoestel op 37°C. Meting van pH in een open recipiënt op kamertemperatuur door middel van een standaard pH-meter wordt afgeraden door het verlies van CO_2 en hierdoor vals verhoogde pH-waarden. Hiervoor bestaan er referentiewaarden, namelijk 6.8-7.6.[2] Bij aanwezigheid van een ziekteproces zorgen immuunresponsen in de pleurale ruimte ervoor dat cellulaire metabole activiteiten worden ondersteund, waardoor lactaat en CO_2 productie stijgen en een daling van de H^+ flux over de pleurale membranen plaatsvindt. De voornaamste meerwaarde van pleuravocht pH is het helpen bepalen of een thoraxdrain nodig is bij parapneumonische effusies. Volgens de British Thoracic Society guidelines, dient een drain ter hoogte van de pleuraholte aangebracht te worden bij vermoeden van pleurale infectie en effusie met pH ≤7.20.[3,9,10,16]

Bij classificatie tot transsudaat ligt de pH tussen 7.4 en 7.5, voor exsudaat ligt dit tussen 7.35 en 7.45. Een pH van ≤7.2 is suggestief voor een CPPE, in andere bronnen wordt een pH van <7.1 vermeld.[2,10] De prognose van patiënten met maligne pleurale effusies is slechter bij een lage pH. Exsudaten zijn geassocieerd met aandoeningen met een pH <7.3, namelijk CPPE, pleuraal empyeem, oesofagale ruptuur, chronische reumatoïde pleuritis, cholesterol effusie, maligne effusie, tuberculeuze pleuritis, acute lupus pleuritis enzovoort.[3,9]

Het is niet aangewezen om pH van purulente stalen te meten, gezien dit mogelijks het bloedgastoestel kan schaden. Verschillende factoren kunnen de waarde van pH beïnvloeden, zoals de aanwezigheid van lucht en residuele lidocaïne of heparine in de spuit.[17]

1.2.5. Glucose

Bij pleurale infecties differentieert pH beter dan glucose, ook al is glucose vaak laag en correleert dit met pleuravocht pH-waarden. Indien de mogelijkheid niet bestaat om pleuravocht pH te meten, dient glucose te worden bepaald. Pleuraal transsudaat en de meeste exsudaten (bij ongecompliceerde parapneumonische effusie) hebben gebruikelijk een glucose concentratie van >60 mg/dL. Pleuraal exsudaat met glucose concentratie ≤60 mg/dL of vocht/serum ratio <0.5 zijn geassocieerd met parapneumonische effusie, tuberculose, maligniteit, empyeem en reumatische ziekte.[2,6,9,10] Een pleuravocht glucose ≤ 60 mg/dL, LDH >1000 IU/dL samen met pH 7.2-7.3 kan wijzen op een CPPE of een sluimerend empyeem.[3] Pleuravocht pH is de meest accurate indicator van CPPE; zoals aangetoond in een meta-analyse van Heffner et al.[17,18]

1.2.6. WBC-telling -en differentiatie

Transsudaten hebben vaak een WBC-telling van $<0.3x10^9$/L terwijl de meeste exsudaten een WBC-telling hebben van $>0.5x10^9$/L. Een telling van $>10x10^9$/L kan de differentiaaldiagnose vernauwen naar een ongecompliceerde parapneumonische effusie, pulmonaire infectie, lupus pleuritis, reumatoïde pleuritis en post-cardial injury syndrome. Een WBC-telling van $>50x10^9$ suggereert de diagnose van CPPE of een pancreaticopleurale fistel.[9] WBC-telling van $>100x10^9$ indiceert een pleuraal empyeem veroorzaakt door bacteriën of *Mycobacterium tuberculosis*.[9]

1.2.7. Triglyceriden en cholesterol

Triglyceriden bepaling kan gebruikt worden om een chylothorax te confirmeren of uit te sluiten. Een chyleuze effusie ontstaat door accumulatie van chylus in de sereuze ruimte door lekkage van chylus uit de ductus thoracicus of een van zijn grote vertakkingen. Lekkage kan ontstaan door traumatische ruptuur, obstructie door tumor of fibrose. Bij aanwezigheid van chylomicronen wordt typisch een romige bovenstaande laag gezien of is het ganse staal troebel wanneer de patiënt nuchter is of geen enterale voeding krijgt. Toch is het macroscopisch uitzicht van het vocht een slechte indicator van de origine, met slechts 50% van chyleuze effusies die het klassieke aspect heeft. Een melkachtig witte pleurale effusie met een triglyceridengehalte >110 mg/dL is in 99% van de gevallen een chyleuze effusie volgens Staats et al., indien pseudochylus en hypertriglyceridemie zijn uitgesloten als oorzaken van triglyceriden >110 mg/dL.[3,19] Bij triglyceriden <50 mg/dL is de kans op chylus slechts 5%.[9] Bij een chylothorax zijn triglyceriden in pleuravocht typisch >240 mg/dL (>95% specificiteit volgens Thaler et al.) en cholesterol <200 mg/dL.[15] Anderzijds kan men ook te werk gaan volgens 3 biochemische voorwaarden die moeten

voldaan zijn om te spreken van een vocht compatibel met chylus, namelijk triglyceriden >110 mg/dL, een ratio triglyceriden vocht/serum >1 en cholesterol ratio ≤1. Bij triglyceriden tussen 50 en 110 mg/dL is de beoordeling gebaseerd op het macroscopisch uitzicht en de ratio triglyceriden vocht/serum.

Een pseudochyleuze pleurale effusie en empyeem kunnen hetzelfde macroscopische aspect hebben als een chyleuze effusie. Centrifugatie toont meestal dat het supernatans van empyeem helder is aangezien pus en inflammatoire cellen uitzakken, terwijl het supernatans van chylus of pseudochylus troebel blijft.[9] Pseudochyleuze effusies worden meestal gezien bij chronische exsudatieve effusies van lange duur (gemiddelde duur 5 jaar), vooral bij tuberculeuze origine en reumatoïde arthritis. Dit is een cholesterol-rijke pleurale effusie met een cholesterol op pleuravocht >200 mg/dL en een ratio cholesterol/triglyceriden >1. Meestal is triglyceriden op pleuravocht hier <110 mg/dL.[10] ARUP laboratories hanteer hier de cut-off voor triglyceriden <50 mg/dL.[6] Observatie van cholesterol kristallen bevestigt een pseudochyleuze etiologie. Bij sommige chyliforme pleurale effusies is triglyceriden >110 mg/dL, bij deze vochten duidt een vocht/serum cholesterol ratio >1 op een pseudochyleuze effusie.[3]

Cholesterol is meestal hoger in exsudaten dan in transsudaten. Als bijkomende evidentie bij de Light's criteria, kan cholesterol op vocht informatie leveren voor differentiatie van exsudaten (>45 mg/dL) van transsudaten (≤45 mg/dL) met 85% sensitiviteit en 95% specificiteit wanneer de Light's criteria niet eenduidig zijn.[17] Verder wordt de cut-off van 60 mg/dL ook gebruikt ter onderscheid van transsudaten en inflammatoire of maligne exsudaten.[2,9] Dit kan ook worden uitgedrukt als vocht/serum cholesterol ratio >0.3, wat meestal geassocieerd is met exsudaten en <0.3 geassocieerd is met transsudaten.[3,6]

1.3. Pericardvocht

Pericardvocht is een ultrafiltraat van plasma van het pericard. In normale omstandigheden bevat het pericardvocht ± 15 ml heldere, lichtgele vloeistof. Vanaf >50 ml vocht wordt dit beschouwd als een pericardiale effusie.[20] Pericardiale effusies kunnen voorkomen als transsudaat, exsudaat, pyopericardium of hemopericardium. Grote effusies zijn veelvoorkomend bij neoplastische, tuberculeuze of uremische pericarditis, maar ook bij myxoedeem, parasitose en cholesterol effusies.[9] Vaak is dit gerelateerd aan een gekende ziekte zoals nierfalen of auto-immune aandoening. Het primaire pathofysiologische proces betreft hier verstoringen van de integriteit van endotheliale en mesotheliale celpermeabiliteit en/of lymfeklier obstructies. Hierdoor wordt de grote meerderheid van de pericard effusies geclassificeerd als exsudaten.[3]

Voor pericardvocht is er geen evidentie voor routinematige bepaling van scheikundige parameters.[10] Cytologie en microbiologische bepalingen (kweek, mycobacteriële PCR) kennen wel evidentie en nut bij bepaling op pericardvocht. Volgens de European Society of Cardiology mogen de Light's criteria niet zomaar worden toegepast op pericardvocht.[21] Dit is aangezien pericardvocht van nature een hoog aantal eiwit en LDH bevat, en dus veel normale pericardvochten zouden worden geclassificeerd worden als exsudaten.[20,22]

Etiologische investigaties dienen vooral op bloed (ANA, ANCA, ENA, IGRA) en via beeldvorming te gebeuren.[21]

1.4. Tumormarkers

Meting van tumormarkers in serum wordt voorbehouden voor het monitoren van patiënten in kader van tumorrecidief en is niet nuttig voor het stellen van een initiële diagnose gezien de eerder lage sensitiviteit en specificiteit. In de literatuur wordt de hypothese gesteld dat maligniteiten hoge aantallen van specifieke tumormarkers produceren en dus lokale bepaling van tumormarkers ter hoogte van het oncologisch proces nuttig kan zijn.[3] Hier werd er gekeken naar de tumormerkers alfa-foetoproteïne (AFP), CA 125, CA 19-9 en carcino-embryonaal antigen (CEA). Zowel in bloed als op lichaamsvocht geldt dat een negatief resultaat maligniteit niet uitsluit. Het meten van tumormarkers in sereuze effusies blijft controversieel gezien de verschillende gepubliceerde sensitiviteiten en specificiteiten dewelke zijn ontstaan door verschillende testmethodes, verschillende cut-off's ter interpretatie en heterogeniteit van maligniteiten in studies.[10]

Volgens Lothar Thomas zijn tumormarkers in ascitesvocht niet aanbevolen aangezien ze geen toegevoegd diagnostisch voordeel bieden wanneer vergeleken met de tot op heden standaard investigaties voor vaststellen van maligniteit. Zeker voor pericardvocht hebben deze merkers zeer beperkt nut.[9] De British Thoracic Society 2010 pleural disease guidelines adviseren dat pleurale tumormarkers geen rol hebben in de routine analyse van pleurale effusies.[16]

Ascites AFP-concentraties kunnen, eerder beperkt, eventueel bijkomende informatie leveren wat betreft de etiologie van de mogelijks maligne sereuze effusie door hepatocellulair carcinoom; een studie toonde een sensitiviteit van 17% en specificiteit van 95% voor maligne ascites met hepatocellulair carcinoom bij een cut-off van 5 ng/mL.[3,6] Serumstalen daarentegen hebben hogere concentraties aangetoond dan in het corresponderend ascitesvocht staal.[6] Hierbij zouden serum en ascites dezelfde diagnostische accuraatheid hebben voor hepatische maligniteiten.[2,10]

CEA is de meest nuttige tumormerker voor differentiatie tussen maligne en niet-maligne effusie bij sereuze vochten. CEA is een glycoproteïne dat wordt geproduceerd door normale mucosale en mesotheelcellen en kan verhoogd zijn bij tal van maligniteiten, voornamelijk van colorectale oorsprong. In ascitesvocht heeft CEA een hoge specificiteit

(95%) maar lage sensitiviteit (31%) voor differentiatie tussen maligne en non-maligne oorzaken van ascites.[3,6] Hierbij was er een gelijkaardige trend te zien wanneer CEA werd gemeten in serum, waardoor ascitesvocht CEA niet superieur is aan serum CEA als prognostische merker. Er wordt beschreven dat een extreem hoge waarde van tumormarkers in pleuravocht een 100% specificiteit toont voor maligne pleurale effusies (MPE). Als voorbeeld kan CEA met cut-off >45 ng/mL gebruikt worden om MPE te bevestigen gezien de hoge specificiteit.[17] Routinematige bepaling van CEA op pericardvocht kent niet voldoende evidentie om dit uit te voeren.[10]

CA 19-9 wordt vooral geproduceerd door maligniteiten van de pancreas. Echter kunnen verhoogde concentraties in peritoneaal vocht ook aanwezig zijn bij benigne oorzaken van ascitesvocht, zoals cirrose, cholestase, cholangitis en pancreatitis, wat de specificiteit en het nut ervan beperkt. Voor beide lichaamsvochten heeft CA 19-9 een lagere sensitiviteit voor detectie van maligniteit dan CEA.[2,3] Er moet in het achterhoofd worden gehouden dat bij individuen die Lewis antigen negatief zijn (5-7% van de populatie) er geen CA 19-9 tot expressie gebracht wordt door gebrek aan het enzyme fucosyltransferase, en dus een negatief resultaat op lichaamsvocht misleidend kan zijn.[3,10] Hierdoor is evidentie voor het gebruik van deze merker beperkt.

Verhoogde CA 125 concentraties zijn geassocieerd met epitheliaal ovariumcarcinoom. Ook CA 125 kan bij talrijke goedaardige aandoeningen verhoogd zijn door productie van mesotheelcellen. Hierdoor is de specificiteit dan ook laag en is bepaling hiervan niet nuttig in het onderscheid tussen maligne en non-maligne oorzaken van effusies.[2,3,10]

CA 15-3 kent ook geen ondersteunende evidentie in de literatuur voor routinematige bepaling op vochten.[10]

Indien tumormarkers worden bepaald, dienen deze niet te worden gebruikt als enige evidentie voor maligniteit in kader van diagnostiek, maar moet dit steeds worden bekeken in correlatie met cytologie, serum resultaten en verdere klinische of radiografische aanwijzingen.[6] Dit kan het cytologisch onderzoek absoluut niet vervangen.

2. Welke (combinaties van) testen worden in de praktijk van UZ Leuven aangevraagd en komt dit overeen met evidence-based medicine?

In het tweede deel van deze CAT werd onderzocht hoe de aanvragen van parameters op lichaamsvochten in de praktijk van UZ Leuven verlopen. Hiertoe werd een retrospectieve analyse uitgevoerd van alle aanvragen binnen een periode van 01/01/2025-01/01/2026 (*figuur 1*). Het totaal aantal aanvragen bedroeg 4739. De grootste categorie binnen deze groep werd gevormd door aanvragen voor peritoneaal vocht (n=1941), direct gevolgd door pleuravocht (n=1615). Een opmerkelijk omvatrijke categorie betrof de algemene benaming 'vocht' met 1042 aanvragen. Op pericardvocht werden er slechts 27 aanvragen geregistreerd in deze periode.

Gezien het aanzienlijke volume aanvragen op ongedefineerde vochten (categorieën 'vocht', 'punctievocht', 'redonvocht'), is getracht de anatomische locatie te achterhalen. In totaal bedraagt dit 1155 aanvragen, waarbij in gemiddeld 80% van de gevallen elke klinische specificatie omtrent de anatomische locatie ontbrak (*figuur 2*). Dit onderstreept een fundamenteel knelpunt in de praktijk: het ontbreken van adequate pre-analytische informatie over het type vocht, wat een correcte interpretatie en validatie door het laboratorium aanzienlijk bemoeilijkt. Indien deze klinische context wel gedocumenteerd was, varieerden de herkomsten van abdominaal en thoracaal tot orthopedisch.

Per type sereus lichaamsvocht werden de aangevraagde parametercombinaties in kaart gebracht, waarvan de top 5 per vochttype werd gevisualiseerd (*figuur 3*). Voor pericardvocht werd wegens het lage totale aantal aanvragen een top 3 opgesteld. Een opvallende observatie betrof de frequente aanvraag van de combinatie C-reactive proteïne (CRP), glucose en LDH op de algemene categorie 'vocht', welke bijna een derde van de aanvragen binnen die specifieke restgroep vertegenwoordigde. Nader onderzoek toonde aan dat deze specifieke aanvragen doorgaans werden ingediend voor synoviaal vocht, vermoedelijk in het kader van de evaluatie van een prosthetic joint infection (PJI). Aangezien synoviaal vocht strikt genomen buiten de scope van deze klinische evaluatie valt, is hier in deze CAT niet verder op ingegaan.

Ten slotte werd een tabel opgesteld waarin de parameters werden onderverdeeld als klinisch nuttig en evidence-based onderbouwd, of eerder met beperkt nut, per type lichaamsvocht (*tabel 1*). Hier is tevens aangeduid dat de top 5 frequentste parameters aangevraagd op peritoneaal -en pleuravocht weldegelijk evidence-based en klinisch nuttig zijn, maar dit niet het geval is voor chemische parameters aangevraagd op pericardvocht.

3. Spelen matrix-effect en de interferenten hemolyse, icterus en lipemie een rol bij analyse van parameters op lichaamsvochten?

In het laatste onderdeel van deze CAT wordt een aanzet gegeven tot de analytische validatie van evidence-based scheikundige parameters. Hierbij staat de evaluatie van het matrix-effect centraal, aangezien de fysisch-chemische matrix van lichaamsvochten significant afwijkt van de standaardmatrices waarin IVD-assays primair zijn gevalideerd. Conform de richtlijnen van de CLSI (C-49A) wordt een matrix-effect traditioneel onderzocht door middel van spiking-experimenten, waarbij het percentage recovery wordt bepaald als maat voor de analytische juistheid.[3]

De matrix wordt gedefinieerd als het geheel van de principiële bestanddelen en substanties die de te meten analiet omringen. Variaties in de concentraties van eiwitten, elektrolieten en lipiden binnen een staal kunnen de fysisch-chemische eigenschappen, zoals viscositeit en oppervlaktespanning, veranderen. Deze variaties in chemische samenstelling kunnen zowel de pre-analytische als de analytische fase van het meetproces verstoren. Hierdoor zijn metingen die specifiek zijn ontwikkeld en gevalideerd voor serum of plasma niet zonder meer toepasbaar op alternatieve lichaamsvochten met een substantieel afwijkende matrix. Het matrix-effect is bijgevolg de specifieke invloed van de staaleigenschappen, onafhankelijk van de aanwezigheid van de analiet zelf, op de uiteindelijke meetwaarde. Dit maakt een grondige analytische validatie en karakterisering van de meetprocedure voor elke lichaamsvochtmatrix noodzakelijk.[3]

Het recente artikel van Ge et al. introduceert een efficiënte methodologie voor deze validatievorm door individuele stalen per type vocht te poolen, in plaats van elk staal afzonderlijk te analyseren.[1] Dezelfde pooling-strategie werd toegepast op de plasmastalen die met de te onderzoeken analiet werden gespiked. Door gebruik te maken van dergelijke vochtpools kon het totale beschikbare volume voor multiplex-testen worden vergroot, terwijl de biologische variabiliteit binnen elk type lichaamsvocht werd geminimaliseerd. Als acceptatiecriteria voor de afwezigheid van een klinisch significant matrix-effect werd een maximale toelaatbare fout van ±20% gehanteerd. De spiking-experimenten in deze studie toonden voor diverse analieten een recovery aan die dicht bij 100% lag, wat suggereert dat er geen sprake is van een significant matrix-effect. Deze bevinding strookt met de algemene consensus in de literatuur dat routinematige parameters op lichaamsvochten zelden onderhevig zijn aan een primair matrix-effect.[23]

Indien er in de literatuur toch sprake is van verstorende matrix-effecten, betreft dit in de praktijk voornamelijk bloederige of purulente lichaamsvochten. Een substantieel deel van deze verstoringen is te wijten aan hemolyse, terwijl andere matrixafwijkingen, zoals een verhoogd lipidengehalte, sterk overlappen met de klassieke HLI-interferenties. Dit roept de klinische vraag op in hoeverre het noodzakelijk is om voor alternatieve

lichaamsvochten specifieke HLI-indices en afkappunten te definiëren, analoog aan de gevestigde praktijk voor serum en plasma.[24]

Verschillende publicaties bevestigen dat de klassieke serumdrempels niet geëxtrapoleerd mogen worden naar lichaamsvochten. In een grootschalige retrospectieve analyse door Eigsti et al. bij 2.752 lichaamsvochten bleek de algemene distributie van HLI-interferenties in grote lijnen vergelijkbaar met die in bloed, maar kwamen ernstige icterus en lipemie significant vaker voor in specifieke subgroepen, met name bij postoperatieve drainvochten. Bovendien vormde hemolyse bij LDH-bepalingen de meest frequente storingsfactor. Dit heeft een directe diagnostische impact: vals-verhoogde LDH-waarden in pleuravocht als gevolg van milde hemolyse kunnen immers leiden tot een foutieve classificatie van transsudaten als exsudaten bij toepassing van de criteria van Light.[25]

Dat de drempelwaarden voor HLI-indices in lichaamsvochten aanzienlijk gevoeliger liggen, wordt ondersteund door bevindingen van de Association for Diagnostics & Laboratory Medicine (ADLM) en de spiking-experimenten van Block et al.[26] Uit dit onderzoek bleek dat de kritische drempels voor hemolyse, icterus en lipemie bij uiteenlopende analieten (waaronder LDH, totaal eiwit, albumine, cholesterol, triglyceriden, creatinine, amylase en lipase) structureel lager lagen dan in serum. Een H-index die leidt tot een klinisch relevante stijging van 10% in het totaal eiwit van pleuravocht, kan bijvoorbeeld reeds optreden bij minder dan de helft van de H-indexwaarde die voor serum is vastgesteld. Dit verschijnsel laat zich theoretisch verklaren doordat de fysiologische basisconcentraties van veel analieten in lichaamsvochten intrinsiek aanzienlijk lager zijn dan in circulerend bloed, waardoor relatieve analytische afwijkingen veel sneller de kritische foutengrens bereiken.[27]

Spiking-experimenten in bovenstaande studies geven een zeker beeld van de richtingsafhankelijkheid van deze bias en de bijbehorende kritische drempels:

- Hemolyse (H-index): Block et al. stelden zeer lage drempels vast voor LDH (H≥10), cholesterol (H ≥100), amylase en triglyceriden (H ≥200) en totaal eiwit (H≥350). Hemolyse leidt bij bovenstaande van deze parameters tot een valse stijging. Albumine, lipase, bilirubine, creatinine en glucose leken hier niet getroffen te zijn. Bij amylase veroorzaakt hemolyse daarentegen een valse daling, wat een klinisch relevante verhoging kan maskeren.[26] Eigsti et al. schatten dat ongeveer 3,5% van alle ingezonden lichaamsvochten een H-index van ≥100 bereikt.[25]
- Icterus (I-index): De laagste drempels werden geobserveerd voor cholesterol (I ≥5), totaal eiwit en triglyceriden (I ≥10), en amylase en creatinine (I ≥15)).[26] Overschrijding leidt bij al deze parameters tot vals verlaagde resultaten. Naar schatting overschrijdt zo'n 2% van de lichaamsvochten een I-index van 10.[25]
- Lipemie (L-index): Albumine bleek het meest gevoelig voor lipemische interferentie met een drempel van (L ≥200), waarbij het gemeten albumine vals daalt.[26] Geschat

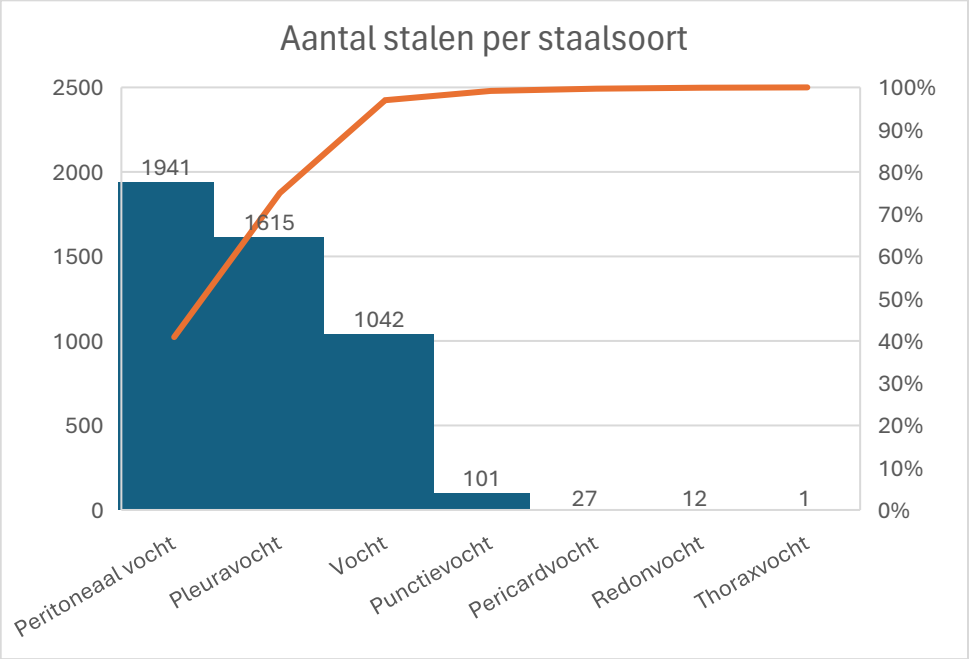
wordt dat 1,5% van de stalen een L-index van ≥200 overschrijdt.[25] Een vals verlaagd albumine kan klinisch leiden tot een verkeerde berekening van de SAAG.

Om deze analytische verstoringen op te vangen, hebben onderzoekers zoals Lo et al. specifieke interpretatieregels en automatische validatievlaggen ontworpen op basis van een maximaal toelaatbare fout (Total Allowable Error, TAE) van 15%. Binnen hun protocol resulteert het overschrijden van kritische icterus- of hemolyse-indices in het automatisch toevoegen van klinische opmerkingen over de verwachte bias (zoals bij creatinine) of in het definitief annuleren van de bepaling (zoals bij cholesterol, totaal eiwit en albumine).[28]

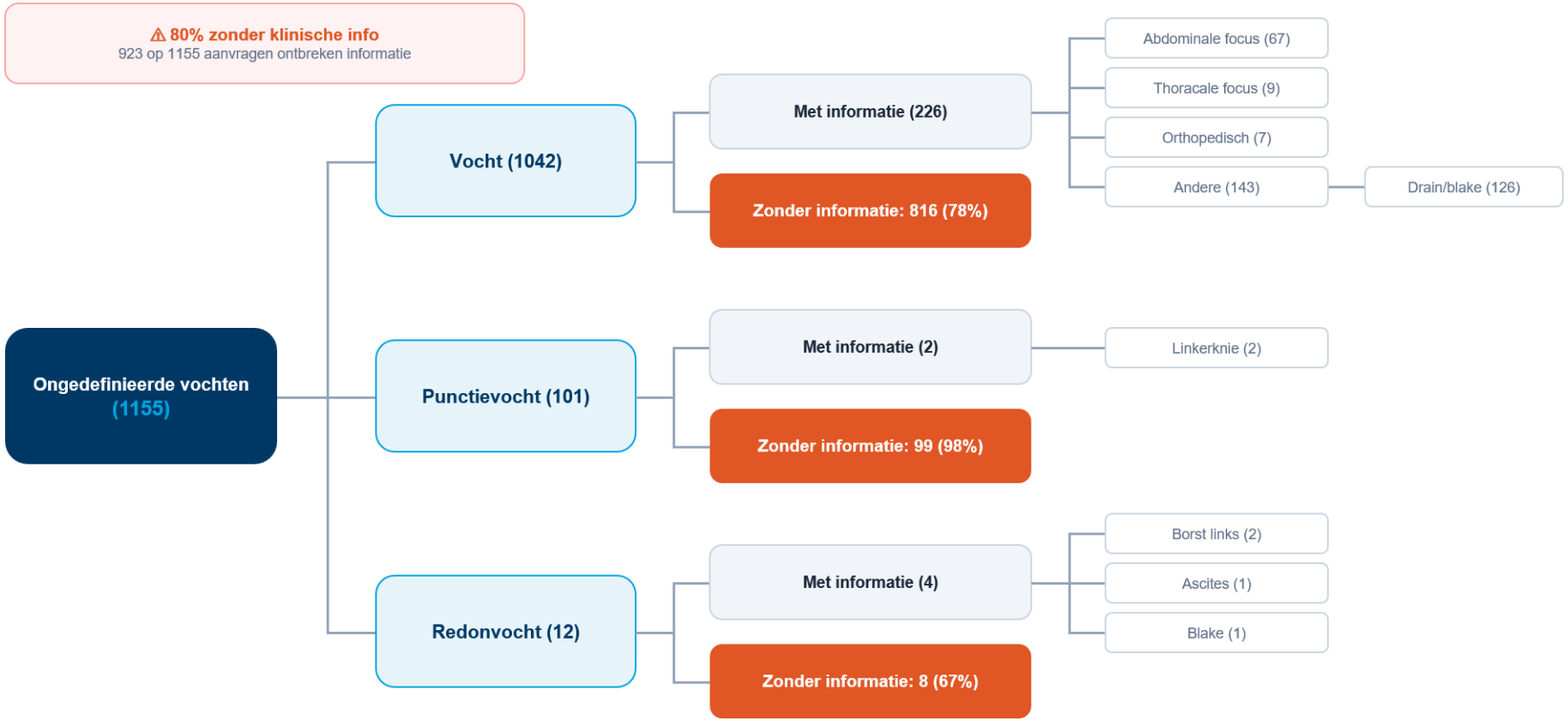
De beschikbare literatuur toont hiermee eenduidig aan dat het formuleren van specifieke HLI-interferentiedrempels nodig is voor een betrouwbare klinisch-chemische analyse van lichaamsvochten. Het implementeren van automatische vlagstructuren en gerichte opmerkingen zal echter nauwkeurig moeten worden afgestemd op de specifieke testparameters en hun klinische impact in de patiëntenzorg.

To do/actions

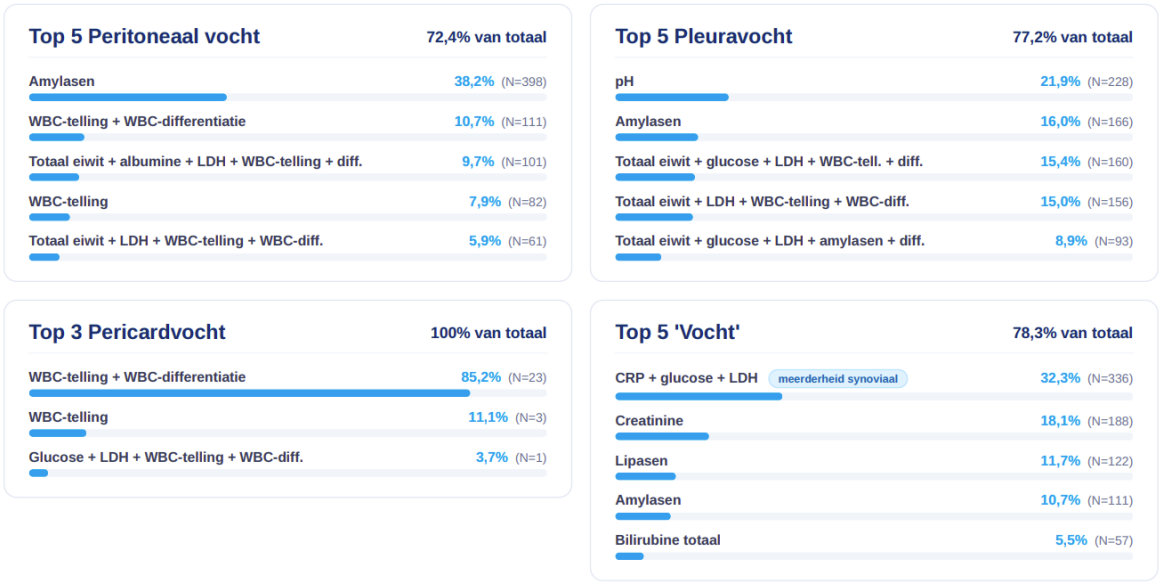
- Overleg met clinici: welke parameters zijn voor de aanvragende artsen klinisch nodig en nuttig? Op basis hiervan kan er een geautomatiseerd elektronisch aanvraagpanel worden aangeboden.
- Verdere uitgebreidere validatie van klinisch-chemisch evidence-based testen
    - Bijvoorbeeld matrix-effect nagaan door middel van spiking-experimenten a.d.h.v. het artikel van Ge et al. en de CLSI C-49A richtlijnen.



Figuur 1. Totaal aantal aanvragen (n=4739) van scheikundige parameters op lichaamsvochten in UZ Leuven, van 01/01/2025-01/01/2026.



Figuur 2. Voorstelling met flowdiagram van informatie omtrent ongedefinieerde vochten.



Figuur 3. Top 5 aanvragen per type sereus vocht. Dit bedroeg telkens 72,4%, 77,2%, 100% en 78,3% van het totaal aantal aanvragen voor peritoneale vochten (n=1941), pleuravochten (n=1615), pericardvochten (n=27) en 'vochten' (n=1042), respectievelijk.

Analiet	Peritoneaal vocht		Pleuravocht		Pericardvocht	
	Nuttig	Beperkt/geen nut	Nuttig	Beperkt/geen nut	Nuttig	Beperkt/geen nut
Albumine	**x**		**x**			x
Amylase	**x**		**x**			x
Bilirubine totaal	x		x			x
Cholesterol	x		x			x
Creatinine	x			x		**x**
Glucose	x		**x**			x
LDH	**x**		**x**			**x**
Lipase	x		x			x
pH		x	**x**			x
Totaal eiwit	**x**		**x**			x
Triglyceriden	x		x			x
Tumormerkers **• AFP** **• CA19-9** **• CA125** **• CEA**		 x x x x		 x x x x		 x x x x
Ureum	x			x		x
WBC-telling	**x**		**x**			**x**
WBC-differentiatie	**x**		**x**			**x**

Tabel 1. Een weergave van parameters per type vocht met evidentie of eerder beperkte tot geen evidentie, aangeduid met 'x'.

*'**x**' duidt op een parameter die voorkomt in de top 5 aanvraagcombinaties per type vocht. Voor pericardvocht bestaat er dus geen evidentie voor bepaling van chemische parameters.*