

CAT

Critically Appraised Topic

Titel:

Kritieke resultaten in het klinisch laboratorium

Author: Kobe Truijens

Supervisor: Prof. Pieter Vermeersch, Prof. Glynis Frans

Date: 12-09-2023

CLINICAL BOTTOM LINE

Alhoewel het concept van kritieke resultaten al lange tijd gekend is en een vereiste is voor verschillende accreditatiestandaarden (waaronder ISO15189), is er een grote diversiteit in de alarmlijsten die door klinische laboratoria worden gebruikt. Door het gebrek aan duidelijke richtlijnen en vlot toegankelijke kwalitatieve bronnen werken de meeste laboratoria met kritieke resultaten die historisch zijn ontstaan en voornamelijk zijn gebaseerd op professionele ervaring en literatuur van wisselvallige kwaliteit. Het doel van deze CAT was om een alarmlijst op te stellen op basis van de best beschikbare evidentie in consensus met clinici om rekening te houden met de lokale zorgcontext en de behoeften van verschillende patiëntpopulaties.

Er werd een systematische literatuurreview uitgevoerd voor de periode 2014 t.e.m. 2022. De verzamelde bronnen werden gerangschikt op basis van evidentieniveau aan de hand van een adaptatie van de Stockholm Hierarchy¹. Op basis van de beschikbare bronnen werden de huidige kritieke resultaten in UZ Leuven geëvalueerd en werd een nieuwe alarmlijst opgesteld bestaande uit 16 routine hematologie- en chemieparameters. Om het voorstel voor een alarmlijst op basis van beschikbare bronnen verder te individualiseren naar onze specifieke ziekenhuiscontext werd een enquête verdeeld onder alle vaste medische stafleden in UZ Leuven via Qualtrics (www.qualtrics.com). De resultaten van deze enquête werden geanalyseerd met behulp van Power BI (Microsoft).

We selecteerden 14 artikels die voldeden aan de vooraf opgestelde inclusiecriteria. In tegenstelling tot onze huidige alarmlijst, die voornamelijk gebaseerd is op bronnen van evidentie niveau 4 (63%), is deze nieuwe alarmlijst louter gebaseerd op bronnen van evidentie niveau 1, 2a en 2c. De enquête had een responsgraad van 30% (163/541). Over het algemeen was er een duidelijke voorkeur om over te stappen op de voorgestelde alarmlijst (68.84% $\pm$ 10.58SD) op basis van beschikbare bronnen. Daarnaast waren de meeste respondenten voorstander van één drempelwaarde voor alle vormen van patiëntencontact (87.85% $\pm$ 6.04SD).

Kritieke resultaten

Het gebruik van kritieke resultaten is een essentieel onderdeel van het testproces in het klinisch laboratorium en wordt gebruikt om zorgverleners te waarschuwen voor mogelijk dringende situaties die onmiddellijke medische aandacht vereisen². De term kritieke waarde werd voor het eerst geïntroduceerd door Dr. George Lundberg in 1972³ onder de noemer 'panic value' met onderstaande definitie.

"A critical value represents a pathophysiological state at such variance with normal as to be life threatening unless something is done promptly and for which some corrective action can be taken"

Op basis van deze definitie stelde hij een korte lijst op van parameters met hun respectievelijke kritieke limieten. In het geval dat er een bepaald laboratoriumresultaat een dergelijke kritieke limiet overschreed werd het de verantwoordelijkheid van het laboratorium om zo snel mogelijk de aanvragende arts hierover in te lichten. Deze originele term is ondertussen achterhaald gezien ziekenhuislaboratoria zorgvuldige en doordachte systemen zouden moeten hebben om met dergelijke afwijkende waarden om te gaan en men dus over geen enkel resultaat zou mogen panikeren^{4,5}. De onderliggende betekenis van deze term is echter wel nog steeds zeer actueel en wordt momenteel voornamelijk als 'critical value', 'alarm value' en 'crisis value' omschreven in de literatuur. Om het beleid en terminologie betreffende dergelijke afwijkende resultaten meer te standaardiseren raadt men aan om de algemene en overkoepelende term 'critical result' te gebruiken omdat onder deze noemer zowel kwantitatieve, semi-kwantitatieve als kwalitatieve resultaten vallen^{4,5}.

De nauwkeurige en tijdige identificatie van kritieke resultaten is van cruciaal belang om de veiligheid van de patiënt te garanderen en is een integraal onderdeel van het proces van medische validatie van laboratoriumresultaten. Om te vermijden dat een kritiek resultaat over het hoofd wordt gezien maken de meeste laboratoria gebruik van een alarmlijst, een lijst met verschillende parameters met hun respectievelijke lage en hoge kritieke limieten. Desgevallend een dergelijke limiet overschreden wordt, is er een significant risico voor de patiënt en moet de behandelende arts zo snel mogelijk worden geïnformeerd^{6,7}.

Voor een correct, gestructureerd en gestandaardiseerd beleid is het belangrijk stevast de juiste definities te hanteren binnen het domein van de kritieke resultaten. Zo mag men de term kritiek resultaat en zijn synoniemen enkel gebruiken voor waarden die daadwerkelijk levensbedreigend zijn en urgent medisch ingrijpen vereisen. Deze term wordt vaak verward met significant abnormale resultaten en kritieke testen. De term significant abnormale resultaten (alternatieve termen: 'vital result', 'alert value') wordt echter gebruikt voor testresultaten die niet levensbedreigend zijn, maar wel tijdig medische aandacht en opvolging vereisen. Een kritieke test is een test die snelle communicatie vereist onafhankelijk van het resultaat van deze test⁷. Een correct gebruik van terminologie is belangrijk om onder- en overrapportering van bepaalde resultaten te voorkomen. Onderrapportering van kritieke resultaten kan aanleiding geven tot het laattijdig ingrepen bij medische urgenties en kan manifeste gevolgen hebben voor de individuele patiënt. Overmatige rapportering daarentegen kan aanleiding geven tot 'notification fatigue' bij klinici met als gevolg dat er bij daadwerkelijk levensbedreigende resultaten niet meer adequaat wordt ingegrepen⁸.

Aanbevelingen en verplichtingen

Nadat het concept van kritieke resultaten voor het eerst werd geïntroduceerd, werd zijn essentiële rol in het waarborgen van adequate van patiëntenzorg al snel erkend door meerdere nationale en internationale (zorg)instanties. Zo werd het tijdig melden van significant afwijkende testresultaten al geïncorporeerd in de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) van 1988⁹ en werd het in 2005 opgenomen als een van de National Patient Safety Goals van de Joint Commission⁷.

Bovendien is de aanwezigheid van een systeem om te reageren op significant afwijkende waarden een verplichting voor accreditatie voor verschillende accreditatie standaarden. Zo werd het concept van kritieke resultaten in 2003 opgenomen in de eerste versie van ISO15189¹⁰, de belangrijkste en breedst erkende accreditatiestandaard voor laboratoria. In ISO15189:2003 werden de verschillende eisen uitgeschreven in 3 paragrafen (5.8.7, 5.8.8 en 5.8.10). Om aan deze accreditatievoorwaarden te voldoen moest men procedures hebben voor de onmiddellijke melding van resultaten die binnen een vooropgesteld 'kritiek' of 'alarm' interval vallen, deze 'kritieke' intervallen moesten worden bepaald in overleg met de kliniek en de melding van dergelijke kritieke waarden moest worden gedocumenteerd (datum, tijd, verantwoordelijke laboratoriummedewerker, het resultaat en de ingelichte persoon).

Deze initiële eisen werden grotendeels behouden in ISO15189:2012 (paragraaf 5.5.2 en 5.9.1)¹¹ en ISO15189:2022 (paragraaf 7.3.5 en 7.4.1.3)¹². Ten opzichte van ISO15189:2003 wordt in de meest recente ISO-norm van 2022 niet gesproken over resultaten binnen een 'kritiek' of 'alarm' interval, maar over resultaten binnen vooraf opgestelde kritieke beslissingslimieten. De specifieke vereiste om deze intervallen op te stellen in overleg met klinici werd achterwege gelaten. Desalniettemin bevat ISO15189:2022 vereisten om klinische beslissingslimieten op te stellen en te communiceren aan gebruikers van het laboratorium. Verder zouden de opgestelde beslissingslimieten ook de specifieke patiëntpopulatie van het laboratorium moeten weerspiegelen.

Alhoewel het opstellen van kritieke intervallen in overleg met klinici niet meer uitdrukkelijk verplicht wordt, kan men hieruit interpreteren dat kritieke resultaten nog steeds best zouden worden aangepast in functie van de lokale zorgcontext.

7.3.5 Biological reference intervals and clinical decision limits

Biological reference intervals and clinical decision limits, when needed for interpretation of examination results, shall be defined and communicated to users.

- a. *Biological reference intervals and clinical decision limits shall be defined, and their basis recorded, to reflect the patient population served by the laboratory, while considering the risk to patients.*
- b. *Biological reference intervals and clinical decision limits shall be periodically reviewed, and any changes communicated to users*

7.4.1.3 Critical result reports

When examination results fall within established critical decision limits:

- a. *the user or other authorized person is notified as soon as relevant, based on clinical information available;*
- b. *actions taken are documented, including date, time, responsible person, person notified, results conveyed, verification of accuracy of communication, and any difficulties encountered in notification;*
- c. *the laboratory shall have an escalation procedure for laboratory personnel when a responsible person cannot be contacted.*

ISO15189:2022: Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence (paragraaf 7.3.5/7.4.1.3)¹²

Gebrek aan duidelijke richtlijnen

Alhoewel het concept van kritieke waarden meer dan 50 jaar geleden werd geïntroduceerd, zijn er slechts beperkte richtlijnen over wat deze waarden precies inhouden^{5,13}. In de ISO-norm wordt enkel gesproken over resultaten die vallen binnen vooraf bepaalde kritieke beslissingslimieten of intervallen, maar er wordt geen duidelijke definitie gegeven wat dit precies inhoudt, noch worden er richtlijnen gegeven op wat deze intervallen/limieten gebaseerd zouden moeten zijn.

Door het ontbreken van specifieke voorschriften is er geen duidelijke standaardisering van het beleid inzake kritieke resultaten^{4,5} en bijgevolg is er een aanzienlijke heterogeniteit tussen verschillende laboratoria wereldwijd^{5,13,14}.

Ten gevolge van dit gebrek aan een duidelijk en specifiek kader heeft het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) in 2015 een internationale richtlijn gepubliceerd over het management van resultaten met significant risico/kritieke resultaten¹⁵. Deze richtlijn vormt een leidraad voor de ontwikkeling van een correct beleid om met kritieke waarden om te gaan en om ondersteuning te bieden voor het bereiken van een meer geharmoniseerd internationaal beleid. Toch worden er in deze richtlijn geen specifieke parameters of drempelwaarden gegeven die men kan gebruiken om een alarmlijst op te stellen. Deze richtlijnen blijven dan ook eerder vaag in hun aanbevelingen en zij raden voornamelijk aan om voor alle parameters een goede risico inschatting te maken om zo de urgentiegraad in te schatten.

De voornaamste reden dat vele instanties geen kant-en-klare alarmlijst voorzien om te implementeren in het klinisch laboratorium is voornamelijk het verschil in de populaties van verschillende laboratoria. Individuele laboratoria voorzien dienstverlening aan unieke patiëntpopulaties (bv. voornamelijk primaire zorgpopulaties, geriatrie patiënten, pediatrie patiënten, psychiatrie...), daarenboven zijn analytische methoden niet altijd consistent over verschillende toestellen⁶. Vandaar wordt het ook aangeraden dat elk laboratorium zijn alarmlijsten aanpast in functie van de klinische noden van hun specifieke ziekenhuispopulatie¹⁶.

Het doel van deze CAT is om het huidige beleid inzake kritieke resultaten in het UZ Leuven, een tertiair ziekenhuis met een klinisch laboratorium dat geaccrediteerd is volgens ISO15189 via BELAC, te evalueren en reviseren. De literatuur werd doorgenomen om de meest recente en meest kwalitatieve evidentie te verzamelen over kritieke resultaten. Op basis van deze literatuur stelden we een nieuwe alarmlijst samen om te implementeren in UZ Leuven. Om deze alarmlijst verder te personaliseren naar onze specifieke zorgcontext en consensus te bereiken met de verschillende clinici werd een grootschalige survey georganiseerd om deze alarmlijst te evalueren alvorens deze te implementeren.

QUESTION(S)

- 1) Welke wetenschappelijke evidentie is er beschikbaar ter opstelling van een alarmlijst in het klinisch laboratorium?
 - a. Kunnen we aan de hand van deze evidentie een goed onderbouwde alarmlijst opstellen?
- 2) Kunnen we de huidige alarmlijst in overleg met klinici aanpassen naar een alarmlijst op basis van beschikbare bronnen rekening houdend met de klinische noden van onze specifieke ziekenhuispopulatie?

SEARCH TERMS

Medline database (01/01/2014 t.e.m. 01/12/2022):

('alert limit'[TIAB] OR 'alert value'[TIAB] OR 'critical alert'[TIAB] OR 'critical limit'[TIAB] OR 'critical result'[TIAB] OR 'critical value'[TIAB] OR 'panic value'[TIAB])

AND

('exp Laboratories'[TIAB] OR 'Pathology, Clinical'[TIAB] OR 'Clinical Laboratory Techniques'[TIAB] OR 'Diagnostic Tests, Routine'[TIAB] OR 'Chemistry, Clinical'[TIAB] OR 'exp Clinical Chemistry tests'[TIAB] OR 'exp Diagnostic Technique'[TIAB] OR 'Hematology'[TIAB] OR 'exp Hematologic Tests'[TIAB] OR 'Reference Values'[TIAB] OR 'Communication'[TIAB] OR 'Clinical Laboratory Information Systems'[TIAB] OR 'Quality Assurance, Health Care'[TIAB] OR 'Practice Guidelines as Topic'[TIAB] OR 'Patient Safety'[TIAB] OR 'Societies, Medical'[TIAB] OR 'Questionnaires'[TIAB] OR 'Retrospective studies'[TIAB])

1. Sikaris, K. Application of the stockholm hierarchy to defining the quality of reference intervals and clinical decision limits. *Clin Biochem Rev* **33**, 141–8 (2012).
2. Piva, E., Sciacovelli, L., Laposata, M. & Plebani, M. Assessment of critical values policies in Italian institutions: Comparison with the US situation. *Clin Chem Lab Med* **48**, 461–468 (2010).
3. Lundberg, G. D. When to panic over abnormal values. *MLO Med Lab Obs* **4**, 47–54 (1972).
4. Piva, E., Sciacovelli, L., Pelloso, M. & Plebani, M. Performance specifications of critical results management. *Clin Biochem* **50**, 617–621 (2017).
5. Lippi, G. *et al.* National survey on critical values reporting in a cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med* **45**, 1411–1413 (2007).
6. Campbell, C. A., Georgiou, A., Westbrook, J. I. & Horvath, A. R. What Alert Thresholds Should Be Used to Identify Critical Risk Results: A Systematic Review of the Evidence. *Clin Chem* **62**, 1445–1457 (2016).
7. Campbell, C. A. & Horvath, A. R. Harmonization of critical result management in laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* **432**, 135–147 (2014).
8. Doering, T. A., Plapp, F. & Crawford, J. M. Establishing an Evidence Base for Critical Laboratory Value Thresholds. *Am J Clin Pathol* **142**, 617–628 (2014).
9. Medicare, Medicaid and CLIA programs; revision of the laboratory regulations for the Medicare, Medicaid, and Clinical Laboratories Improvement Act of 1967 programs--HCFA. Final rule with comment period. *Fed Regist* **55**, 9538–9610 (1990).
10. the International Organization for Standardization. Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence (ISO 15189:2003). Preprint at (2003).
11. the International Organization for Standardization. Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence (ISO 15189:2012). Preprint at (2012).
12. the International Organization for Standardization. Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence (ISO 15189:2022). Preprint at (2022).
13. Zeng, R., Wang, W. & Wang, Z. National survey on critical values notification of 599 institutions in China. *Clin Chem Lab Med* **51**, 2099–2107 (2013).
14. Wagar, E. A., Friedberg, R. C., Souers, R. & Stankovic, A. K. Critical Values Comparison: A College of American Pathologists Q-Probes Survey of 163 Clinical Laboratories. *Arch Pathol Lab Med* **131**, 1769–1775 (2007).
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. GP47 – Management of Critical- and Significant-Risk results. Preprint at (2015).
16. Šonjić, P., Nikler, A., Vuljanić, D., Dukić, L. & Šimundić, A.-M. Clinician's opinion about critical risk results proposed by the Croatian Chamber of Medical Biochemists. *Biochem Med (Zagreb)* **29**, 600–608 (2019).
17. Emancipator, K. Critical values: ASCP practice parameter. American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* **108**, 247–53 (1997).
18. The Royal College of Pathologists (UK). Out-of-hours reporting of laboratory results requiring urgent clinical action to primary care: Advice to pathologists and those that work in laboratory medicine. . Preprint at (2010).
19. Bernie Croal. The communication of critical and unexpected pathology results. *The Royal College of Pathologists* Preprint at (2017).
20. Zasady postępowania z wartościami krytycznymi.
21. Tan, E. H., Yang, Z., Li, Y., Metz, M. P. & Loh, T. P. Outcome-Based Critical Result Thresholds in the Adult Patient Population. *Am J Clin Pathol* **152**, 177–184 (2019).
22. Howanitz, J. H. & Howanitz, P. J. Evaluation of Total Serum Calcium Critical Values. *Arch Pathol Lab Med* **130**, 828–830 (2006).
23. Communication of Critical Results for Patients in the Community. *National Laboratory Handbook* Preprint at (2019).
24. Aakre, K. M. *et al.* Notification of highly abnormal laboratory results to doctors outside hospitals. *Tidsskrift for Den norske legeforening* **133**, (2013).
25. Hanna, D., Griswold, P., Leape, L. L. & Bates, D. W. Communicating Critical Test Results: Safe Practice Recommendations. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* **31**, 68–80 (2005).
26. Keng, T. B. *et al.* Standardization of haematology critical results management in adults: an International Council for Standardization in Haematology, ICSH, survey and recommendations. *Int J Lab Hematol* **38**, 457–471 (2016).
27. Kopcinovic, L. M., Trifunović, J., Pavosevic, T. & Nikolac, N. Croatian survey on critical results reporting. *Biochem Med (Zagreb)* **25**, 193 (2015).
28. Llovet, M. I. *et al.* Reaching consensus on communication of critical laboratory results using a collective intelligence method. *Clin Chem Lab Med* **56**, 403–412 (2018).
29. Ye, Y. Y. *et al.* Critical values in hematology of 862 institutions in China. *Int J Lab Hematol* **39**, 513–520 (2017).
30. Mcfarlane, A., Aslan, B., Raby, A., Bournier, G. & Padmore, R. Critical values in Hematology. *Int J Lab Hematol* **37**, 36–43 (2015).

31. Schapkaitz, E. & Mafika, Z. Critical value reporting: a survey of 36 clinical laboratories in South Africa. *S Afr Med J* **104**, 65–67 (2013).
32. Schapkaitz, E. & Levy, B. Critical limits for urgent clinician notification at South African intensive care units. *Int J Lab Hematol* **37**, 620–625 (2015).
33. Screening for hyperbilirubinemia in term and late preterm newborns - UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/screening-for-hyperbilirubinemia-in-term-and-late-preterm-newborns?search=bilirubin%20neonate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
34. Genzen, J. R. & Tormey, C. A. Pathology consultation on reporting of critical values. *Am J Clin Pathol* **135**, 505–513 (2011).
35. Don-Wauchope, A. C. & Chetty, V. T. Laboratory defined critical value limits: how do hospital physicians perceive laboratory based critical values? *Clin Biochem* **42**, 766–770 (2009).
36. Mayo Clinic Laboratories Critical Values / Critical Results List.

Onderzoeksvraag 1:

1. Welke wetenschappelijke evidentie is er beschikbaar ter opstelling van een alarmlijst in het klinisch laboratorium?
 - a. Kunnen we aan de hand van deze evidentie een goed onderbouwde alarmlijst opstellen?

Het gebrek aan duidelijke richtlijnen over kritieke resultaten was voor diverse (inter-)nationale organisaties aanleiding om het huidig beleid in diverse laboratoria te onderzoeken a.d.h.v. grootschalige enquêtes⁷. Deze enquêtes bevestigden de grote heterogeniteit tussen verschillende laboratoria betreffende de inhoud van hun alarmlijsten. Deze heterogeniteit was ook terug te zien in de verschillende bronnen waarop zij zich baseerden om hun alarmlijst op te stellen^{5,7,13}.

De bronnen die het frequentst werden aangehaald zijn professionele ervaring van het laboratorium, gepubliceerde literatuur en consensus met klinici. Alhoewel het opstellen van alarmlijsten in overleg met klinici reeds een verplichting was voor accreditatie onder ISO 15189:2003 (paragraaf 5.8.8)¹⁰ zien we in deze verschillende enquêtes dat dit slechts in een minderheid van de Europese, Aziatische en Australische laboratoria het geval is (10-41% van de bevroegde laboratoria), in de Verenigde Staten is dit daarentegen wel al een ingeburgerd fenomeen (73% van de bevroegde laboratoria)^{5,7}.

Ten gevolge van het ontbreken van duidelijke richtlijnen en bronnen voor het opstellen van een alarmlijst voerden Campbell et al.⁶ in 2015 een systematisch nazicht van de literatuur over kritieke resultaten uit (publicaties tussen 1995 t.e.m. 2014). Het doel van deze review was om evidentie te verzamelen over de specifieke drempelwaarden die gebruikt zouden moeten worden in een alarmlijst.

Om deze data te rangschikken op basis van de kwaliteit van de onderliggende evidentie hanteerden zij een adaptatie van de Stockholm Hierarchy ontwikkeld in 2012 door Sikaris et al.¹. Hierbij werd de bron van de drempelwaarden geëvalueerd om een artikel in een bepaald evidentie niveau te categoriseren (level 1: hoogste niveau van evidentie t.e.m. level 4: laagste niveau van evidentie).

- Level 1: data afkomstig van clinical outcome studies waarbij een duidelijke link kon worden aangetoond tussen bepaalde laboresultaten en mortaliteit
- Level 2: drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie
- Level 3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria of klinici
- Level 4: drempelwaarden gerapporteerd door een individueel instituut

Deze 4 niveaus werden nog verder ingedeeld in 3 subcategorieën naargelang deze drempelwaarden werden opgesteld door louter het laboratorium (c: laagste niveau), klinici (b: intermediair) of door consensus tussen beiden (a: hoogste niveau).

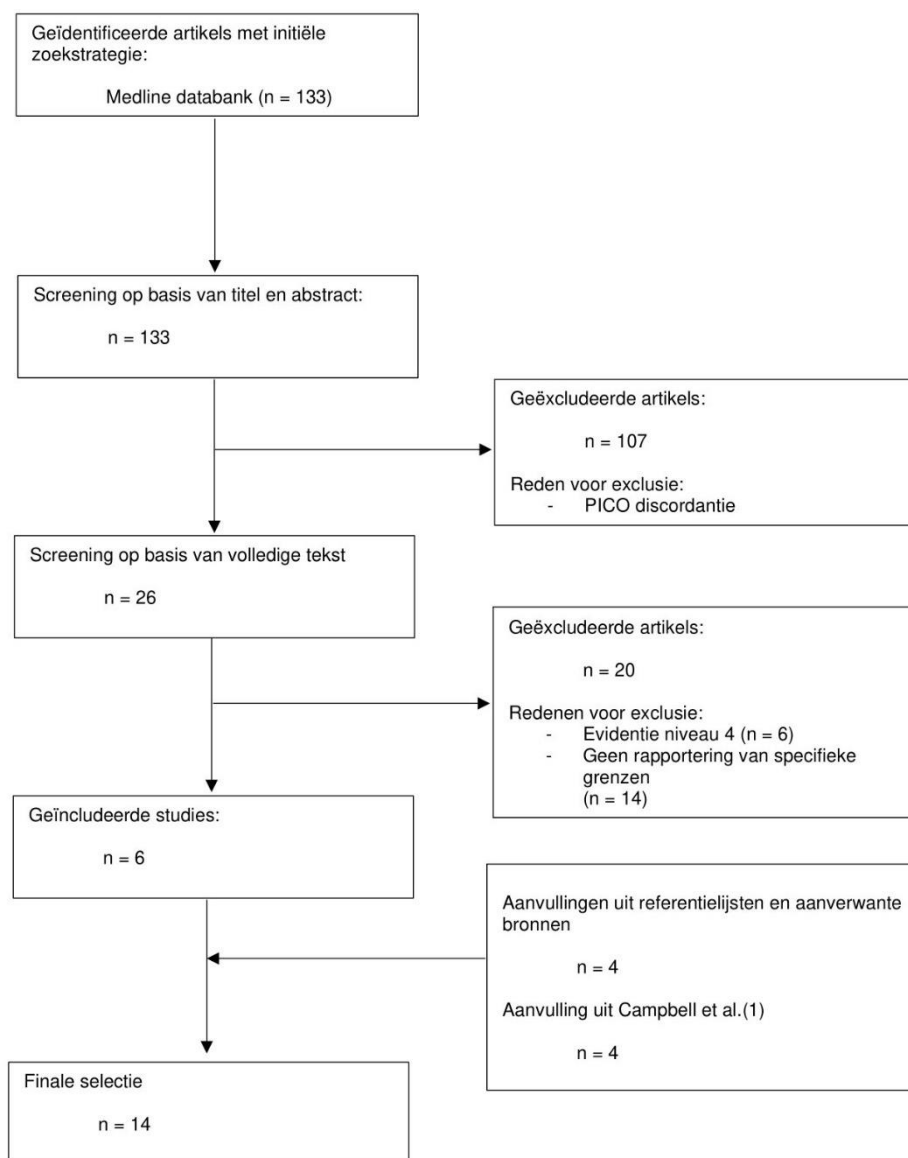
Als aanvulling op het reeds verzamelde literatuuroverzicht t.e.m. 2014 van Campbell et al.⁶ voerden we een systematisch nazicht uit van de gepubliceerde literatuur betreffende kritieke resultaten van 2014 t.e.m. 2022. De artikels die hierbij geïncludeerd werden, werden op eenzelfde wijze ingedeeld volgens de verschillende evidentie niveaus.

Artikels werd geïncludeerd op basis van volgende selectiecriteria: 1) artikels met betrekking tot kritieke waarden, 2) beschrijving van specifieke grenswaarden met bijbehorende bronnen, 3) data van evidentie niveau 3 of hoger (cfr. Sikaris, Clin Biochem Rev, 2012¹). Desgevallend er gedifferentieerd werd tussen gehospitaliseerde patiënten en ambulante patiënten werd enkel de data voor gehospitaliseerde patiënten geïncludeerd.

Onze initiële zoekstrategie leverde 133 resultaten op. Deze artikels werden verder gescreend op basis van hun titel, dit leverde een selectie op van 26 artikels. Deze selectie werd gereduceerd naar 6 artikels door verdere screening op basis van het abstract. Screening van de referentielijsten van deze artikels en aanverwante bronnen leverde nog 4 extra artikels op.

Als verdere aanvulling op deze lijst werden de bronnen met een voldoende hoog evidentie niveau (1 of 2) uit het literatuuroverzicht van Campbell et al.⁶ ook gescreend voor eventuele toevoeging aan onze selectie. Van de 7 bronnen met een voldoende hoog evidentie niveau werden er 4 geïncludeerd in onze selectie. Van de 3 overige bronnen werd de lijst van kritieke resultaten geadviseerd door de American Society of Clinical Pathologists (ASCP)¹⁷ geweerd omdat deze gebaseerd is op een survey die reeds in 1997 werd uitgevoerd. De richtlijnen van

The Royal College of Pathologists¹⁸ werden niet geïncludeerd omdat er in de tussentijd nieuwe richtlijnen¹⁹ zijn gepubliceerd die reeds geïncludeerd werden in de literatuurselectie. De resterende studie werd geweerd om deze enkel in het Pools beschikbaar was²⁰. Dit leverde een finale selectie op van 14 artikels, een overzicht van de geselecteerde artikels is terug te vinden in tabel I. Deze selectie diende als verdere basis om onze doorbelwaarden te reviseren.



Figuur 1. PRISMA flow diagram. (PICO: patient, intervention, comparison, outcome)

Referentie	Evidentie niveau
21. Tan et al. Journal of Clinical Pathology 2019; 152: 177–184	1: Clinical outcome studies
22. Howanitz et al. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2006; 30(6): 828–830	1: Clinical outcome studies
23. The National Clinical Programme for Pathology (Ireland): Communication of Critical Results for Patients in the Community National Laboratory Handbook. October 2019.	2a: Drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie in overleg met klinici
19. The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017.	2a: Drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie in overleg met klinici
24. Aakre et al. Tidsskrift for Den Norske Legeforening 2013; 133(21)	2a: Drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie in overleg met klinici
25. Hanna et al. The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety 2005; 31(2): 68–80	2a: Drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie in overleg met klinici
26. Keng et al. International Journal of Laboratory Hematology 2016; 38(5): 457–471	2c: Drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie
27. Kopcinovic et al. Biochemia Medica 2015; 25(2): 193	2c: Drempelwaarden geadviseerd door een professionele instantie
28. Llovet et al. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2018; 56(3): 403–412	3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria in consensus met klinici
29. Ye et al. International Journal of Laboratory Hematology 2017; 39(5): 513–520	3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria
2. Piva et al. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2010; 48(4): 461–468	3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria
30. Mcfarlane et al. International Journal of Laboratory Hematology 2015; 37(1): 36–43	3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria
31. Schapkaitz et al. South African Medical Journal 2013; 104(1): 65–67	3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria
32. Schapkaitz et al. International Journal of Laboratory Hematology 2015; 37(5): 620–625	3: mediaanwaarden afkomstig van enquêtes van verschillende laboratoria

Tabel 1. Overzichtstabel geselecteerde bronnen.

Huidige situatie UZ Leuven

De alarmlijst die momenteel in UZ Leuven wordt gebruikt, is terug te vinden in tabel 2; deze lijst omvat enkel routinematige chemie- en hematologieparameters. Behoudens deze lijst hebben we ook uitgewerkte procedures voor het communiceren van kritieke resultaten van meer gespecialiseerde testen zoals toxicologie, TDM en speciale stolling, deze vallen echter buiten het bestek van deze CAT.

Net als in de verschillende laboratoria betrokken in de eerder besproken grootschalige enquêtes^{5,7,13}, zijn de specifieke drempelwaarden in onze alarmlijst voornamelijk gebaseerd op historische ervaring en literatuur. Zo zijn 9 van de 16 parameters (70%) die geïncludeerd zijn in deze lijst gebaseerd op professionele ervaring. De overige 7 parameters zijn gebaseerd op de literatuur.

Als we onze bronnen indelen volgens het hiërarchisch systeem ontwikkeld door Sikaris et al.¹ vallen 10 van de 16 parameters onder niveau 4 gezien deze slechts door een individueel instituut worden gerapporteerd. De overige 6 parameters kunnen gecategoriseerd worden onder niveau 2c, 3a en 3c.

UZ Leuven: huidige waarden						
Test naam	Opmerking	Minimum	Maximum	Eenheid	Bron	Evidentie niveau
Ammonium	/	/	>250	μmol/L	Historische consensuswaarde	4
Bilirubine, Totaal	<22 dagen	/	>20	mg/dL	Screening for hyperbilirubinemia in term and late preterm newborns - UpToDate. (n.d.). ³³	4
Calcium, Totaal	/	<1.63	>3.25	mmol/L	Genzen et al. American Journal of Clinical Pathology 2011; 135(4): 505–513. ³⁴	2c/3c
Calcium, Geïoniseerd	/	<0.75	>1.80	mmol/L	Historische consensuswaarde	4
Glucose	/	<40	>500	mg/dl	Historische consensuswaarde	4
Magnesium	/	<0.2	>2.06	mmol/L	Historische consensuswaarde	4
Kalium	/	<2.5	>6.0	mmol/L	Don-Wauchope et al. Clinical Biochemistry 2009; 42(9): 766–770. ³⁵	3a
	Dialyse eenheid	<2.5	>6.4	mmol/L		
Natrium	/	<120	>160	mmol/L	Genzen et al. American Journal of Clinical Pathology 2011; 135(4): 505–513. ³⁴	2c/3c
Osmolaliteit	/	<250	>320	mmol/kg H ₂ O	Genzen et al. American Journal of Clinical Pathology 2011; 135(4): 505–513. ³⁴	2c/3c
Fibrinogeen	/	<0.40*	/	g/L	Historische consensuswaarde	4
Hemoglobine	/	<6.0*	>19.0**	g/dL	Mayo Clinic Laboratories Critical Values / Critical Results List. (n.d.). ³⁶	4
WBC aantal	/	<1***	>60***	x10 ⁹ /L	Keng et al. International Journal of Laboratory Hematology 2016; 38(5): 457–471. ²⁶	2c
Absoluut neutrofielen aantal	/	/	/	x10 ⁹ /L	Historische consensuswaarde	4
Trombocyten aantal	/	<20***	>1500*	x10 ⁹ /L	Historische consensuswaarde	4
PT	/	<15*	/	%	Historische consensuswaarde	4
INR	/	/	>8.0*	/	Historische consensuswaarde	4

Tabel 2. Huidige alarmlijst UZ Leuven. (*: niet doorgebeld aan eenheden intensieve geneeskunde; **: niet doorgebeld aan eenheden intensieve geneeskunde of patiënt < 3 maanden; ***: niet doorgebeld aan eenheden intensieve geneeskunde/hematologie)

Voorstel alarmlijst op basis van beschikbare bronnen

Op basis van de verzamelde literatuur werd er een overzichtstabel opgesteld met alle beschikbare drempelwaarden voor de 16 geselecteerde parameters. Deze tabellen werden opgedeeld op basis van evidentieniveau en publicatiedatum. Aan de hand van deze tabellen (bijlage 1 t.e.m. 4) werden voor al onze kritieke resultaten nieuwe drempelwaarden geselecteerd op basis van de best beschikbare evidentie. Deze drempelwaarden werden samengevoegd in een nieuwe alarmlijst om te implementeren in UZ Leuven. Deze nieuwe alarmlijst met alle respectievelijke bronnen is terug te vinden in tabel 3.

In tegenstelling tot onze huidige alarmlijst bevat deze nieuwe lijst enkel grenswaarden op basis van bronnen van evidentie niveau 1, 2a en 2c.

Voor sommige parameters werden er aparte waarden voorzien voor patiënt gehospitaliseerd op een eenheid intensieve zorgen. Deze differentiatie is toegevoegd omdat er voor deze specifieke patiëntenpopulatie aparte grenswaarden van evidentieniveau 1 ter beschikking waren.

UZ Leuven: voorstel alarmlijst op basis van beschikbare bronnen						
Test naam	Opmerking	Minimum	Maximum	Eenheid	Bron	Evidentie niveau
Ammonium	/	/	>100	μmol/L	The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹	2a
Bilirubine, Totaal	<28 dagen	/	>25	mg/dL	The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹	2a
Calcium, Totaal	/	<1.75	>3.00	mmol/L	Howanitz et al. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2006; 30(6): 828–830 ²²	1
Calcium, Geïoniseerd	/	<0.80	>1.60	mmol/L	Aakre et al. Tidsskrift for Den Norske Legeforening 2013; 133(21) ²⁴	2a
Glucose	ICU	<27	>428.4	mg/dL	Tan et al. Journal of Clinical Pathology 2019; 152: 177–184 ²¹	1
	/	<45	>450	mg/dL	The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹	2a
Magnesium	ICU	<0.37	>1.48	mmol/L	Tan et al. Journal of Clinical Pathology 2019; 152: 177–184 ²¹	1
	/	<0.5	>2.0	mmol/L	The National Clinical Programme for Pathology (Ireland): Communication of Critical Results for Patients in the Community National Laboratory Handbook. October 2019. ²³ Aakre et al. Tidsskrift for Den Norske Legeforening 2013; 133(21) ²⁴	2a
Kalium	ICU	<2.2	>6.6	mmol/L	Tan et al. Journal of Clinical Pathology 2019; 152: 177–184 ²¹	1
	/	≤2.5	≥6.0	mmol/L	The National Clinical Programme for Pathology (Ireland): Communication of Critical Results for Patients in the Community National Laboratory Handbook. October 2019. ²³	2a
Natrium	ICU	<123	>153	mmol/L	Tan et al. Journal of Clinical Pathology 2019; 152: 177–184 ²¹	1
	/	≤120	≥155	mmol/L	The National Clinical Programme for Pathology (Ireland): Communication of Critical Results for Patients in the Community National Laboratory Handbook. October 2019. ²³	2a
Osmolaliteit	/	<240	>330	mOsm/kg H ₂ O	Kopcinovic et al. Biochemia Medica 2015; 25(2): 193 ²⁷	2c
Fibrinogeen	/	<0.80	/	g/L	Kopcinovic et al. Biochemia Medica 2015; 25(2): 193 ²⁷	2c
Hemoglobine	Normocytair	<7.0	>19.0	g/dL	The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹	2a
	Macrocytair/microcytair	<5.0	>19.0	g/dL		
WBC aantal	Eerste observatie	<1.5	>50	x10 ⁹ /L	Aakre et al. Tidsskrift for Den Norske Legeforening 2013; 133(21) ²⁴	2a
	/	<1.5	>100	x10 ⁹ /L		
Absoluut neutrofielen aantal	/	<0.5	>50*	x10 ⁹ /L	The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹	2a
Trombocyten aantal	/	<30	>1000	x10 ⁹ /L	The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹	2a
PT	/	/	>40	sec	Kopcinovic et al. Biochemia Medica 2015; 25(2): 193 ²⁷	2c
INR	/	/	≥5.0	/	The National Clinical Programme for Pathology (Ireland): Communication of Critical Results for Patients in the Community National Laboratory Handbook. October 2019. ²³	2a

Tabel 3. Voorstel alarmlijst op basis van beschikbare bronnen. (*: enkel bij eerste observatie)

Onderzoeksvraag 2:

- 3) *Kunnen we de huidige alarmlijst in overleg met klinici aanpassen naar een alarmlijst op basis van beschikbare bronnen rekening houdend met de klinische noden van onze specifieke ziekenhuispopulatie?*

Volgens de CLSI-richtlijnen over het beleid van kritieke resultaten zou elk laboratorium zijn doorbelbeleid moeten aanpassen in functie van de klinische noden van zijn patiëntpopulatie¹⁵. Dit wordt aangeraden omdat er geen universele aanpak is die van toepassing op elke zorgcontext. Dit is dan ook de reden dat er in de literatuur geen kant-en-klare alarmlijsten ter beschikking zijn die men kan implementeren in een individueel laboratorium.

Zoals al eerder vermeld is het opstellen van een alarmlijst in overleg met klinici geen uitdrukkelijke verplichting meer voor accreditatie volgens ISO 15189:2022¹². Wel wordt in paragraaf 7.3.5 (cfr. supra) de vereiste uitgedrukt om klinische beslissingslimieten op te stellen die de patiëntpopulatie weerspiegelen en deze te communiceren aan de gebruikers van het laboratorium. Hier valt dan ook uit af te leiden dat kritieke resultaten best worden aangepast in functie van de lokale zorgcontext.

Omwille van deze aanbevelingen hebben we het voorstel voor een alarmlijst op basis van beschikbare bronnen getoetst aan de mening van de klinici in UZ Leuven via een grootschalige survey. Het doel van deze survey was een alarmlijst bekomen die niet enkel gebaseerd is op kwalitatieve literatuur maar ook geïndividualiseerd is in functie van de verschillende klinische noden van onze ziekenhuispopulatie.

Het doelpubliek van deze survey waren alle vaste medische stafleden van UZ Leuven. De arts-specialisten in opleiding werkzaam in UZ Leuven werden niet betrokken in deze bevraging omdat klinische ervaring en kennis van de specifieke ziekenhuispopulatie zeer belangrijk is bij het vaststellen van kritieke grenzen. Alle vast medische stafleden ontvingen een persoonlijke uitnodiging via e-mail met een gepersonaliseerde link om de survey in te vullen. De survey werd uitgevoerd via het online platform Qualtrics (www.qualtrics.com). Antwoorden werden meteen geanonimiseerd en er werden geen persoonsgegevens bewaard, wel werd er een tijdelijke cookie geplaatst die het de respondenten mogelijk maakte om op een ander moment de survey verder te zetten. Deze survey werd goedgekeurd conform de GDPR-wetgeving door de juridische dienst van UZ Leuven. De bevraging werd gestart op 28 april 2023, op 16 juni 2023 werd de survey afgesloten.

De survey bestond uit 3 grote delen en bestond voornamelijk uit meerkeuzevragen, in sommige gevallen was er ook een optie om vrije commentaar toe te voegen. In het eerste deel werd gepeild naar de achtergrond van de respondent. In het tweede deel kreeg men per parameter meerdere keuzes met betrekking tot de verschillende grenswaarden. Daarenboven bestond voor al deze parameters nog de mogelijkheid om aparte grenswaarden te kiezen afhankelijk van het type patiënt. In het derde deel van de bevraging kregen de respondenten de mogelijkheid om zelf suggesties te doen om bepaalde parameters toe te voegen aan de alarmlijst en om algemene opmerkingen te geven. Een kort overzicht van de bevraging is terug te vinden in figuur 2.

Bevraging:
Deel 1. - Specificeer de discipline waar u werkzaam bent. - Kies hieronder alle vormen van patiëntencontact die voor u van toepassing zijn.
Deel 2. Parameter specifiek: a. Is deze doorbelwaarde geschikt voor u in de klinische praktijk? - Ja, met een grens conform het huidig beleid - Ja, met een grens conform de literatuur - Ja, met een andere drempelwaarde: - Neen, ik wens nooit geïnformeerd te worden over deze parameter b. Wenst u voor deze parameter aparte doorbelwaarden voor volgende categorieën? - Ambulante patiënten - Spoedgevallen - Intensieve zorgen - Andere: - Neen, ik wens slechts één doorbelwaarde c. Andere opmerkingen?
Deel 3. - Zijn er bepaalde parameters die volgens u ontbreken als doorbelwaarde? - Heeft u nog andere algemene opmerkingen of suggesties?

Figuur 2: Overzicht survey.

Resultaten:

Deel I:

In totaal werden er 541 personen uitgenodigd om aan deze bevraging deel te nemen. De algemene responsgraad was 30% (163/541). Van alle surveys die gestart werden, werden er 73% voltooid (120/163). De verschillende disciplines van de respondenten zijn terug te vinden in tabel 4. Hierbij werden de verschillende heelkundige disciplines gebundeld, zodat we ook voor de kleinere disciplines met een beperkt aantal stafleden een betekenisvol resultaat zouden kunnen verkrijgen. Gezien de specifieke en uitzonderlijke klinische context werd de dienst neurochirurgie hier niet bij geïnccludeerd.

In tabel 5 is een overzicht terug te vinden van de verschillende vormen van patiëntencontact van de verschillende respondenten. Onder de categorie 'andere' werden o.a. contact in het operatiekwartier, bij radiologische beeldvorming en bij radiotherapeutische behandelingen vernoemd. Het doel van het eerste deel van de bevraging was om meer informatie te verkrijgen over de specifieke zorgcontext waarin de individuele respondent werkzaam is. Zodoende konden we deze informatie gebruiken om onze alarmlijst verder af te stemmen naar de verschillende noden van onze aanvragers.

Discipline	Aantal respondenten
Heelkunde (alle disciplines behoudens neurochirurgie)	16
Kindergeneeskunde	12
Maag-, Darm- en Leverziekten	9
Verloskunde - Gynaecologie	9
Anesthesiologische geneeskunde - Intensieve geneeskunde	8
Hart- en vaatziekten	7
Algemene interne geneeskunde	6
Pneumologie	6
Algemene medische oncologie	5
Endocrinologie	4
Laboratoriumgeneeskunde	4
Nefrologie	4
Neurologie	4
Radiotherapie - Oncologie	4
Algemene anesthesiologie	3
Geriatric	3
Kinderpsychiatrie	3
Neonatologie	3
Neurochirurgie	3
Radiologie	3
Reumatologie	3
Urgentiegeneeskunde	3
Dermatologie	2
Hematologie	2
Nucleaire geneeskunde	2
Algemene interne geneeskunde, Andere IAL - Medisch Intensieve Geneeskunde	1
Andere Klinische Farmacologie	1
Andere Mond-, Kaak-, Aangezichtschirurgie	1
Anesthesiologische geneeskunde - Spoedgevallen	1
Fysische geneeskunde en revalidatie	1
Pathologische ontleedkunde	1
Totaal	134

Tabel 4: Aantal respondenten per discipline.

Vormen van patiëntencontact	Aantal antwoorden	Percentage
Spoedgevallen	66	17.89%
Hospitalisatie op een gewone eenheid	90	24.39%
Hospitalisatie op een eenheid intensieve geneeskunde	38	10.30%
Daghospitalisatie	69	18.70%
Consultatie	95	25.75%
Andere	11	2.98%
Totaal	369	100.00%

Tabel 5: Vormen van patiëntencontact.

Deel 2:

Het doel van het tweede deel van de bevraging was om de voorkeuren van de verschillende clinici met betrekking tot de specifieke grenswaarden van onze kritieke resultaten in kaart te brengen. Alle respondenten kregen de mogelijkheid om per parameter aan te geven of ze al dan niet geïnformeerd zouden willen worden over sterk afwijkende resultaten van een bepaalde parameter. In het geval men geïnformeerd zou worden kon men een keuze maken tussen het behouden van onze huidige grenswaarden, de grenswaarden die werden voorgesteld op basis van de meest recente literatuur of men kon zelf een nieuwe grenswaarde voorstellen. Een overzicht van de verschillende antwoorden op deze vraag is te vinden in tabel 6. De grenswaarden die door de respondenten zelf werden voorgesteld zijn te vinden in tabel 7.

Uit deze gegevens kunnen we een duidelijke voorkeur vaststellen voor de grenswaarden die worden voorgesteld op basis van de meest recente literatuur. Over alle parameters heen is het gemiddelde percentage respondenten dat voorstander is van de voorgestelde grenswaarden 68.64% ($\pm 10.58SD$). De enige parameter waar er geen duidelijke voorkeur is voor grenswaarden op basis van de literatuur is bilirubine. Dit is vermoedelijk te verklaren doordat dit kritiek resultaat enkel van belang is in de pediatrie populatie en ook enkel in deze groep zal worden doorgebeld.

Alle kritieke resultaten die geïnccludeerd zijn in de alarmlijst op basis van beschikbare bronnen gaan uit van een gehospitaliseerde patiënt. In de tweede vraag van het tweede deel konden de participanten per parameter aangeven of zij aparte grenswaarden wensten voor ambulante patiënten, patiënten op intensieve zorgen of patiënten op spoedgevallen. Bijkomend bestond er ook de mogelijkheid om zelf een aparte categorie voor te stellen. Een overzicht van de antwoorden per parameter is terug te vinden in tabel 8. In deze tabel kunnen we een duidelijke voorkeur zien voor het hanteren voor één algemene doorbelwaarde voor de verschillende patiëntcategorieën. Zo is over alle parameters gemiddeld 87.85% ($\pm 6.04SD$) van de respondenten voorstander van het hanteren van één doorbelwaarde. De grenswaarden die door de respondenten zelf werden voorgesteld zijn te vinden in tabel 9.

	Ja, met een grenswaarde conform de literatuur	Ja, met een grenswaarde conform het huidige beleid	Ja, maar met een andere grenswaarde	Nee, ik wens nooit geïnformeerd te worden over deze parameter
Ammonia	60.19%	16.50%	1.94%	21.36%
Bilirubine	34.74%	26.32%	0%	38.95%
Glucose (ondergrens)	73.96%	16.67%	2.08%	7.29%
Glucose (bovengrens)	78.13%	11%	1.04%	9.38%
Calcium, totaal (ondergrens)	75.56%	16.67%	0.00%	7.78%
Calcium, totaal (bovengrens)	76.14%	15.91%	0.00%	7.95%
Calcium, geïoniseerd (ondergrens)	75.58%	13.95%	0.00%	10.47%
Calcium, geïoniseerd (bovengrens)	72.73%	17.05%	0.00%	10.23%
Magnesium (ondergrens)	64.71%	20.00%	1.18%	14.12%
Magnesium (bovengrens)	64.71%	24.71%	0.00%	10.59%
Kalium (ondergrens)	81.61%	10.34%	1.15%	6.90%
Kalium (bovengrens)	80.23%	11.63%	1.16%	6.98%
Natrium (ondergrens)	74.42%	15.12%	2.33%	8.14%
Natrium (bovengrens)	83.72%	6.98%	0.00%	9.30%
Osmolaliteit (ondergrens)	66.67%	14.10%	0.00%	19.23%
Osmolaliteit (bovengrens)	67.95%	14.10%	0.00%	17.95%
Fibrinogeen	56.79%	13.58%	1.23%	28.40%
Hemoglobine (ondergrens)	59.76%	28.05%	1.22%	10.98%
Hemoglobine (bovengrens)	79.27%*	/	0.00%	20.73%
WBC telling (ondergrens)	63.29%	16.46%	0.00%	20.25%
WBC telling (bovengrens)	68.35%	10.13%	0.00%	21.52%
Neutrofielen aantal (ondergrens)	69.62%**	/	0.00%	30.38%
Neutrofielen aantal (bovengrens)	64.10%**	/	0.00%	35.90%
Trombocyten aantal (ondergrens)	57.50%	28.75%	0.00%	13.75%
Trombocyten aantal (bovengrens)	67.09%	12.66%	0.00%	20.25%
Protrombine tijd	65.82%	24.05%	1.27%	8.86%
INR	77.78%	8.64%	1.23%	12.35%

Tabel 6: Overzicht antwoordpercentages per parameter: 'Is deze doorbelwaarde geschikt voor u in de klinische praktijk?'. (*:het huidige beleid hanteert eenzelfde grenswaarde als de literatuur; **:deze parameter wordt momenteel niet geïncludeerd als kritiek resultaat)

	Ja, maar met een andere grenswaarde
Ammonia	150 µmol/L Opstellen i.o.m. hepatoloog
Bilirubine	/
Glucose (ondergrens)	50 mg/dL 70 mg/dL
Glucose (bovengrens)	300 mg/dL
Calcium, totaal (ondergrens)	/
Calcium, totaal (bovengrens)	/
Calcium, geïoniseerd (ondergrens)	/
Calcium, geïoniseerd (bovengrens)	/
Magnesium (ondergrens)	0.4 mmol/L
Magnesium (bovengrens)	/
Kalium (ondergrens)	2.8 mmol/L
Kalium (bovengrens)	Niet doorbellen in geval van een gehemolyseerd staal
Natrium (ondergrens)	125 mmol/L
Natrium (bovengrens)	/
Osmolaliteit (ondergrens)	/
Osmolaliteit (bovengrens)	/
Fibrinogeen	0.60 g/L
Hemoglobine (ondergrens)	7.0 g/dL
Hemoglobine (bovengrens)	/
WBC telling (ondergrens)	/
WBC telling (bovengrens)	/
Neutrofielen aantal (ondergrens)	/
Neutrofielen aantal (bovengrens)	/
Trombocyten aantal (ondergrens)	/
Trombocyten aantal (bovengrens)	/
Protrombine tijd	Gebaseerd op INR
INR	6

Tabel 7: Overzicht antwoorden: 'Ja, maar met een andere grenswaarde'.

	Ik wens slechts één doorbelwaarde	Ambulante patiënten	Spoedgevallen	Intensieve zorgen	Andere
Ammonia	84.62%	5.13%	3.85%	5.13%	1.28%
Bilirubine	91.84%	2.04%	2.04%	4%	0.00%
Glucose	74.70%	9.64%	7.23%	4.82%	3.61%
Calcium, totaal	87.32%	5.63%	2.82%	2.82%	1.41%
Calcium, geïoniseerd	90.91%	3.03%	1.52%	3.03%	1.52%
Magnesium	96.23%	1.89%	1.89%	0.00%	0.00%
Kalium	80.00%	6.67%	5.33%	2.67%	5.33%
Natrium	80.28%	8.45%	5.63%	5.63%	0.00%
Osmolaliteit	88.14%	3.39%	3.39%	5.08%	0.00%
Fibrinogeen	95.74%	0.00%	0.00%	2.13%	2.13%
Hemoglobine	85.25%	6.56%	3.28%	4.92%	0.00%
WBC telling	87.04%	1.85%	1.85%	5.56%	3.70%
Neutrofielen aantal	89.80%	2.04%	2.04	4.08%	2.04%
Trombocyten aantal	86.89%	4.92%	1.64%	3.28%	3.28%
Protrombine tijd	96.00%	2.00%	0.00%	2.00%	0.00%
INR	90.91%	5.45%	1.82%	1.82%	0.00%

Tabel 8: Overzicht antwoordpercentages: 'Wenst u voor deze parameter aparte doorbelwaarden voor volgende categorieën?'.

	Andere
Ammonia	Neonatologie
Bilirubine	/
Glucose	Thoracale heekunde Neonatologie Niet doorbellen bij insuline tolerantie test
Calcium, totaal	l.f.v. hypo-albuminemie
Calcium, geïoniseerd	Dialyse (i.k.v. citraat anticoagulatie)
Magnesium	/
Kalium	Nefrologie Hemodialyse (conform huidig beleid) Dialyse
Natrium	/
Osmolaliteit	/
Fibrinogeen	Operatiekw artier
Hemoglobine	/
WBC telling	Daghospitalisatie Transplantatie eenheid
Neutrofielen aantal	Transplantatie
Trombocyten aantal	Operatiekw artier Transplantatie
Protrombine tijd	/
INR	/

Tabel 9: Overzicht antwoorden: 'andere categorie'.

Behoudens het in kaart brengen van de voorkeuren van de verschillende clinici voor elke parameter, was het doel van deze enquête om genoeg informatie te verzamelen om onze lijst van kritieke resultaten meer op maat te maken van de diverse zorgkaders in UZ Leuven. Om dit mogelijk te maken hebben we de verkregen gegevens in het eerste deel van de bevraging over de specifieke zorgcontext van de individuele respondent gekoppeld aan de verschillende parameter specifieke antwoorden.

Hiermee werd een grote hoeveelheid ongestructureerde data bekomen. Om deze data te analyseren werd niet geopteerd voor een klassieke statistische of beschrijvende methode, maar voor een visuele methode voor data-analyse met behulp van Power BI (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Power BI is een instrument voor data-analyse dat normaliter gebruikt wordt in business intelligence. Dit instrument stelt de gebruiker in staat om grote hoeveelheid ongestructureerde data uit verschillende bronnen te extraheren, te analyseren en te presenteren met interactieve tabellen en grafieken die via een grafische gebruikersinterface kunnen worden gefilterd of uitgebreid. Het doel van deze vorm van dataverwerking was om de gebruiker de mogelijkheid te geven om dieper in de data te duiken en verschillende aspecten te verkennen zonder voorafgaande theoretische achtergrond.

De data die verkregen werd, werd per individuele parameter op éénzelfde wijze verwerkt via Power BI. Zodoende was het mogelijk om voor elke parameter de nodige inzichten te verkrijgen in de achterliggende data door op instinctieve wijze gebruik te maken van de interactieve gebruikersinterface.

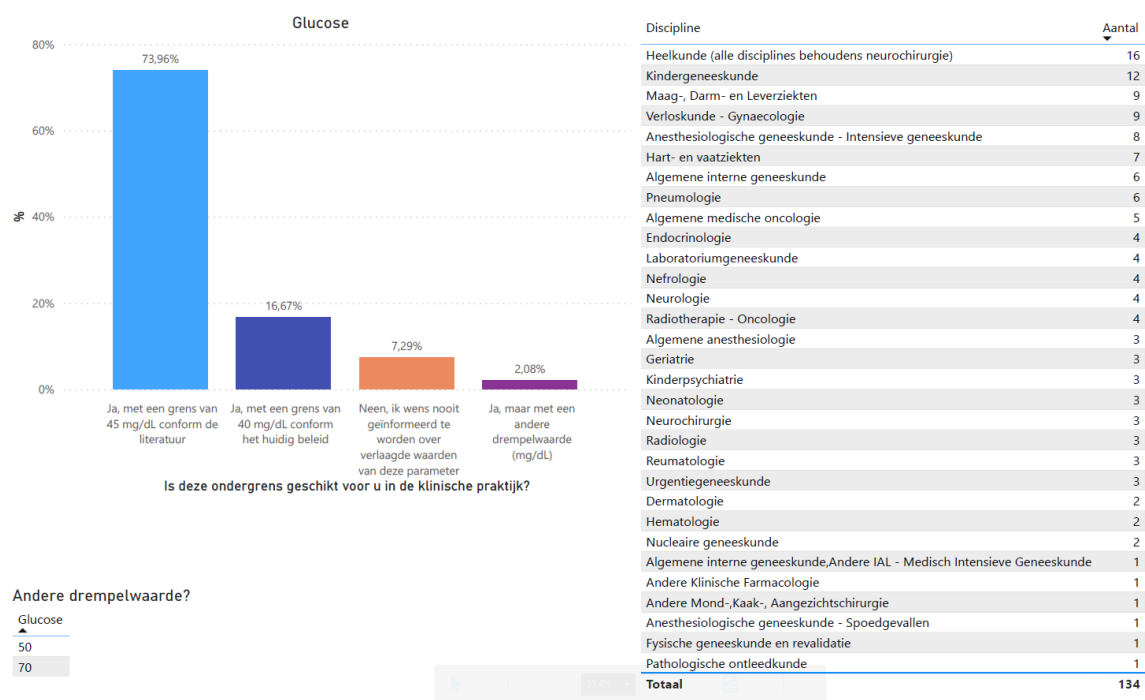
Om dit proces van dataverwerking en visualisatie te illustreren volgt hieronder het voorbeeld van de uitwerking voor de parameter glucose (figuur 3 t.e.m. 7).

Vergelijkbaar met de andere parameters is er ook bij glucose een sterke voorkeur om onze huidige grenzen te veranderen naar de grenswaarden die werden opgesteld op basis van de meest recente literatuur. Aan de hand van interactieve grafieken die werd gecreëerd is het mogelijk om deze antwoorden verder uit te diepen.

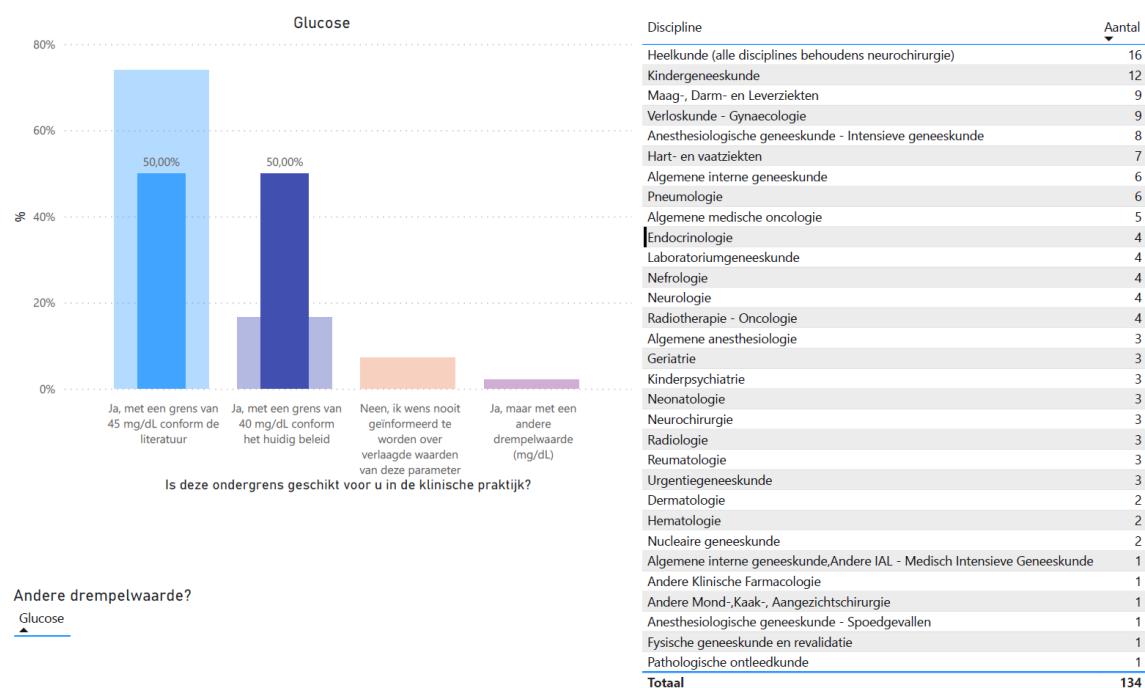
Als we bijvoorbeeld gaan kijken naar de dienst endocrinologie, de dienst die vermoedelijk het meest in aanraking komt met sterk afwijkende glucosewaarden, zien we dat binnen deze dienst in tegenstelling tot de algemene tendens geen duidelijke voorkeur is voor de nieuwe grenswaarden. Zo zou slechts 50% van de respondenten onze huidige ondergrens willen veranderen, de andere 50% zou de huidige ondergrens willen behouden. In tegenstelling tot endocrinologie is er binnen sommige andere diensten wel een zeer duidelijke voorkeur. Zo zou 100% van de respondenten van de diensten maag-, darm en leverziekten, algemene medische oncologie, radiotherapie – oncologie en geriatrie onze huidige kritieke ondergrens veranderen naar een de nieuwe grenswaarden die werden voorgesteld. Voor deze diensten is het dan ook een duidelijke keuze om te opteren voor de grenswaarden die worden voorgesteld op basis van de best beschikbare evidentie.

Binnen de grafische gebruikersinterface van Power BI is het niet enkel mogelijk om antwoorden te groeperen per dienst, het is ook mogelijk om per antwoordcategorie de verschillende respondenten te visualiseren. Als we bijvoorbeeld specifiek kijken naar het antwoord 'Ja, maar met een andere drempelwaarde' kunnen we zien dat dit over 2 respondenten gaat die werkzaam zijn op algemene anesthesiologie en kindergeneeskunde en dat de antwoorden die zij voorgesteld hebben respectievelijk 70 en 50 mg/dL zijn.

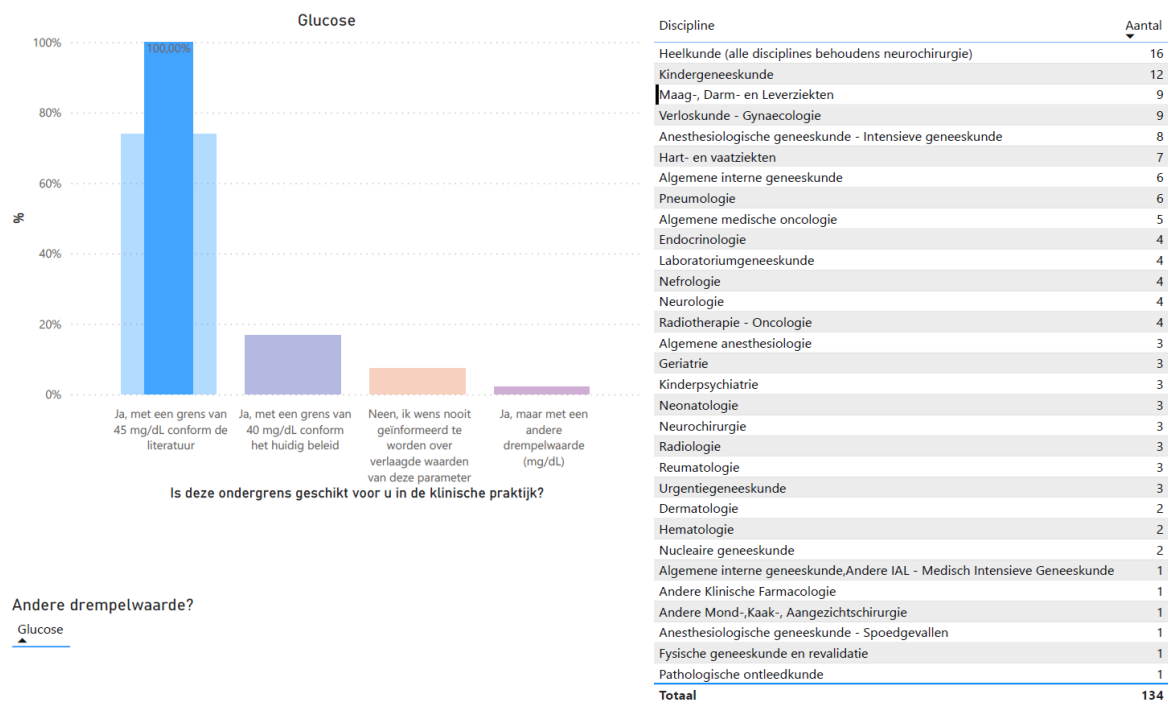
Analoog aan de eerste vraag van het tweede deel zijn ook de antwoorden op de vraag 'wenst u voor deze parameter aparte doorbelwaarden voor volgende categorieën' voorgesteld. Zo is het mogelijk om per dienst de verschillende antwoorden te tonen en per antwoordcategorie het aantal respondenten en hun respectievelijke diensten te visualiseren. Bijkomend worden ook de verschillende andere categorieën die werden voorgesteld getoond (figuur 7).



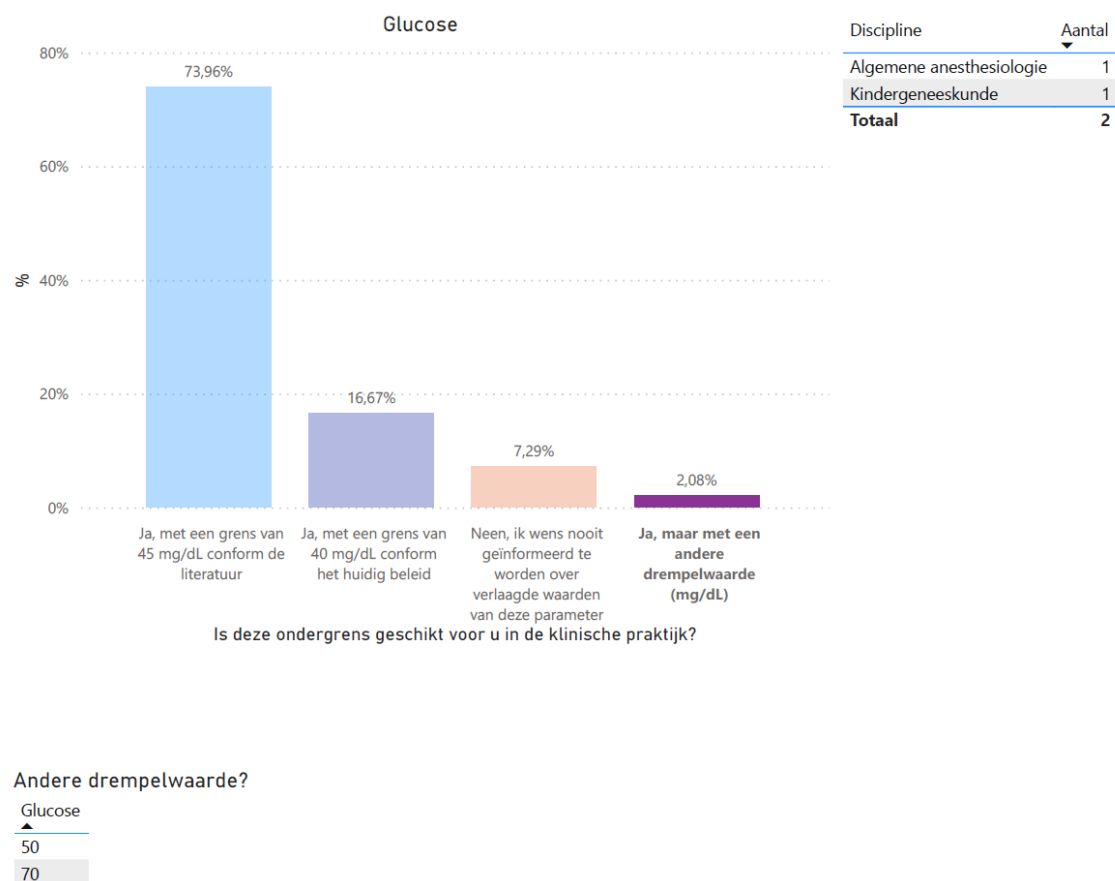
Figuur 3. Glucose (ondergrens): overzicht.



Figuur 4. Glucose (ondergrens): Endocrinologie.

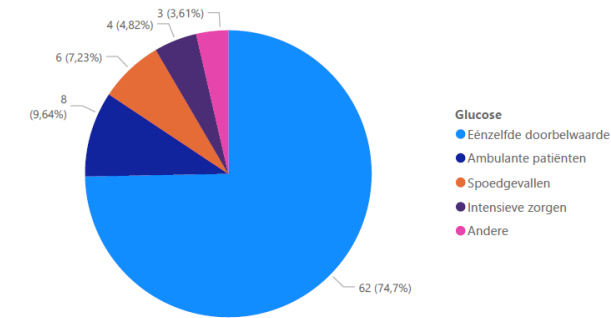


Figuur 5. Glucose (ondergrens): Maag- Darm- en Leverziekten.



Figuur 6. Glucose (ondergrens): Ja, maar met een andere drempelwaarde.

Wenst u voor deze parameter aparte doorbelwaarden voor volgende categorieën?



Andere

653
geen doorbelwaarde als patiënt ITT ondergaat
Neonatalogie

Discipline	aantal_antwoorden
Algemene anesthesiologie	3
Algemene interne geneeskunde	6
Algemene interne geneeskunde, Andere IAL - Medisch Intensieve Geneeskunde	1
Algemene medische oncologie	5
Andere Klinische Farmacologie	1
Andere Mond-, Kaak-, Aangezichtschirurgie	1
Anesthesiologische geneeskunde - Intensieve geneeskunde	8
Anesthesiologische geneeskunde - Spoedgevallen	1
Dermatologie	2
Endocrinologie	4
Fysische geneeskunde en revalidatie	1
Geriatric	3
Hart- en vaatziekten	7
Heelkunde (alle disciplines behoudens neurochirurgie)	16
Hematologie	2
Kindergeneeskunde	12
Kinderpsychiatrie	3
Laboratoriumgeneeskunde	4
Maag-, Darm- en Leverziekten	9
Nefrologie	4
Neonatalogie	3
Neurochirurgie	3
Neurologie	4
Nucleaire geneeskunde	2
Pathologische ontledkunde	1
Pneumologie	6
Radiologie	3
Radiotherapie - Oncologie	4
Reumatologie	3
Urgentiegeneeskunde	3
Verloskunde - Gynaecologie	9
Totaal	134

Figuur 7. Glucose: aparte doorbelwaarden per categorie.

Deel 3:

In het derde deel van de bevraging kregen de respondenten de mogelijkheid om zelf parameters voor te stellen die ze zouden willen toevoegen aan onze alarmlijst en om andere algemene opmerkingen te geven. Als we deze verschillende antwoorden vergelijken met de antwoorden uit het eerste deel van de bevraging kunnen we een correlatie vast stellen tussen de voorgestelde parameters en de individuele zorgcontext van de respondent.

Zo wordt vanuit de dienst nefrologie voorgesteld om creatinine toe te voegen aan onze lijst van kritieke resultaten. Een respondent van maag-, darm- en leverziekten stelde voor om ferritine en gamma-GT toe te voegen. Vanuit de dienst pneumologie werd bicarbonaat, creatinine en D-dimeren voorgesteld als kritiek resultaat. Door een respondent van gynaecologie werd voorgesteld om transaminasen aan onze alarmlijst toe te voegen, vermoedelijk in het kader van pre-eclampsie/HELLP. De dienst neurochirurgie stelde voor om sterk verhoogde waarden van prolactine door te bellen gezien deze kunnen wijzen op een prolactinoom, deze parameter voldoet echter niet aan de eisen voor een kritiek resultaat.

Onder de algemene opmerkingen werd verder nog aangegeven dat er vanuit het dagziekenhuis oncologie een duidelijke voorkeur is om afwijkende hematologische parameters niet door te bellen. Dit om een overmatige belasting van de aanvragende artsen te vermijden. Bijkomend werd er voorgesteld om het huidige beleid waarbij niet wordt doorgebeld aan intensieve geneeskunde voor meerdere hematologische parameters te behouden.

Conclusie

Zoals eerder aangehaald is er binnen het domein van de kritieke resultaten een duidelijke vraag naar duidelijke evidentie ter opstelling van grenswaarden die gebruikt kunnen worden in een alarmlijst. In deze CAT bouwden verder op het literatuuroverzicht van Campbell et al.⁶ om de meest recente literatuur te verzamelen over kritieke resultaten. Aan de hand van deze evidentie stelden we een nieuwe alarmlijst samen op basis van de best beschikbare evidentie om te implementeren in UZ Leuven.

Door middel van een grootschalige enquête hebben we de mening van de diverse clinici van UZ Leuven over ons beleid betreffende kritieke resultaten kunnen verzamelen. In plaats van de ongestructureerde data die hierbij verkregen werd op een beschrijvende en statistische manier te verwerken, hebben we deze overdaad aan gegevens geanalyseerd via Power BI. Door op deze alternatieve manier onze gegevens te verwerken slaagden we er in een aanzienlijke hoeveelheid ongestructureerde data op een vlot toegankelijke, overzichtelijke en toegankelijke wijze te presenteren. Zodoende konden we per parameter visualiseren wat de verschillende noden en vragen waren voor elke afzonderlijke aanvragende dienst.

Door onze data voor elke afzonderlijke parameter op een dergelijke manier te analyseren zijn we in staat om de verkregen informatie op heldere wijze te presenteren aan de individuele medische verantwoordelijken per parameter. In de volgende fase van dit project zullen we op basis van deze interactieve dataset in overleg met de verschillende medische verantwoordelijken grenswaarden op te stellen die zo nauw mogelijk aansluiten bij de uiteenlopende klinische noden van de verschillende medische diensten. Het uiteindelijke doel is om een meer geïndividualiseerde alarmlijst per dienst te bekomen. Eens deze alarmlijsten zijn opgesteld kunnen we deze terug communiceren naar de verschillende diensten alvorens deze te implementeren in UZ Leuven.

Eens deze fase van het project voltooid is, zouden we ons beleid inzake kritieke resultaten nog verder willen uitbreiden door middel van het invoeren van een lijst met significant abnormale resultaten. Dit zijn resultaten die dermate afwijkend zijn dat het gewaarborgd is en zelfs aanbevolen is om de aanvragende arts in te lichten, doch niet zo afwijkend dat urgent medisch ingrijpen noodzakelijk is⁷. Een vraag naar een dergelijke lijst is ook naar boven gekomen in onze enquête. Het doel van het invoeren van een dergelijke lijst is om een restrictiever doorbelbeleid in te voeren waarbij overmatige belasting en 'notification fatigue' bij clinici kan worden vermeden.

To do/ACTIONS

- 1) Overleg met de verschillende medische verantwoordelijken per parameter om de gegevens van de bevraging te presenteren.
- 2) De verschillende mogelijkheden voor het invoeren van een lijst met 'significant abnormale resultaten' in kaart brengen.
- 3) Implementatie van de geïndividualiseerde en gereviseerde alarmlijsten in UZ Leuven.

ATTACHMENTS

	Tan et al. Journal of Clinical Pathology 2019; 152: 177–184 ²¹			Howanitz et al. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2006; 30(6): 828–830 ²²		
Test naam	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid
Ammonium	/	/	/	/	/	/
Bilirubine, Totaal	/	/	/	/	/	/
Calcium, Totaal	<1.62	>2.95	mmol/L	<7.0	>12.0	mg/dL
Calcium, Geïoniseerd	/	/	/	/	/	/
Glucose	<27	>428.4	mg/dL	/	/	/
Magnesium	<0.37	>1.48	mmol/L	/	/	/
Kalium	<2.2	>6.6	mmol/L	/	/	/
Natrium	<123	>153	mmol/L	/	/	/
Osmolaliteit	/	/	/	/	/	/
Fibrinogeen	/	/	/	/	/	/
Hemoglobine	/	/	/	/	/	/
WBC aantal	/	/	/	/	/	/
Absoluut neutrofielen aantal	/	/	/	/	/	/
Trombocyten aantal	/	/	/	/	/	/
PT	/	/	/	/	/	/
INR	/	/	/	/	/	/

Bijlage 1. Overzichtstabel grenswaarden (evidentie niveau 1).

	The National Clinical Programme for Pathology (Ireland): Communication of Critical Results for Patients in the Community National Laboratory Handbook. October 2019 ²³			The Royal College of Pathologists (UK). The communication of critical and unexpected pathology results. October 2017. ¹⁹			Aakre et al. Tidsskrift for Den Norske Lægeforening 2013; 133 ²⁴			Hanna et al. The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety 2005; 31(2): 68–80. ²⁵		
Test naam	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid
Ammonium	/	/	/	/	>100	µmol/L	/	/	/	/	/	/
Bilirubine, Totaal	/	/	/	/	>25 (<28 dagen)	mg/dL	/	/	/	/	/	/
Calcium, Totaal	≤1.8	≥3.5	mmol/L	<1.8	>3.5	mmol/L	<1.80	>3.20	mmol/L	/	/	/
Calcium, Geïoniseerd	/	/	/	/	/	/	<0.80	>1.60	mmol/L	/	/	/
Glucose	≤2.5	≥25.0	mmol/L	<2.5	>25 (≥ 15 als <16 jaar)	mmol/L	/	>23.0	mmol/L	<50	>400	mg/dL
Magnesium	≤0.4	/	mmol/L	<0.4	/	mmol/L	0.5	>2.0	mmol/L	/	/	/
Kalium	≤2.5	≥6.0	mmol/L	<2.5	>6.5	mmol/L	<2.5	>6.2	mmol/L	<2.8	>6.0	mmol/L
Natrium	≤120	≥155	mmol/L	<120 (<130 als <16jaar)	>160	mmol/L	<120	>155	mmol/L	<120	>160	mmol/L
Osmolaliteit	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Fibrinogeen	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Hemoglobine	/	/	/	<50 (<70 bij normale MCV)	>190	g/L	<7	/	g/dL	/	/	/
WBC aantal	/	/	/	/	/	/	<1.5	>50* >100	x10 ⁹ /L	/	/	/
Absoluut neutrofielen aantal	≤0.5	/	x10 ⁹ /L	<0.5	>50*	x10 ⁹ /L	<0.5	/	x10 ⁹ /L	/	/	/
Trombocyten aantal	≤30	/	x10 ⁹ /L	<30	>1000	x10 ⁹ /L	<20	>1500	x10 ⁹ /L	/	/	/
PT	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
INR	/	≥5.0	/	/	>6.5	/	/	>6.0	/	/	/	/

Bijlage 2. Overzichtstabel grenswaarden (evidentie niveau 2a). (*: enkel bij eerste observatie).

	Keng et al. International Journal of Laboratory Hematology 2016; 38(5): 457–471 ²⁶			Kopcinovic et al. Biochemia Medica 2015; 25(2): 193 ²⁷		
Test naam	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid
Ammonium	/	/	/	/	>59	μmol/L
Bilirubine, Totaal	/	/	/	/	>257	mmol/L
Calcium, Totaal	/	/	/	<1.65	>3.5	mmol/L
Calcium, Geïoniseerd	/	/	/	<0.78	>1.6	mmol/L
Glucose	/	/	/	<2.5	>27.8	mmol/L
Magnesium	/	/	/	<0.41	>5.0	mmol/L
Kalium	/	/	/	<2.8	>6.2	mmol/L
Natrium	/	/	/	<120	>160	mmol/L
Osmolaliteit	/	/	/	<240	>330	mOsm/kg H ₂ O
Fibrinogeen	/	/	/	/	<0.8	g/L
Hemoglobine	<7	>20	g/dL	<6.6	>19.9	g/dL
WBC aantal	<1.0	>30	x10 ⁹ /L	<2	>50	x10 ⁹ /L
Absoluut neutrofielen aantal	<0.5	/	x10 ⁹ /L	/	/	/
Trombocyten aantal	<50	>1000	x10 ⁹ /L	/	/	/
PT	/	/	/	/	>40	sec
INR	/	/	/	/	/	/

Bijlage 3. Overzichtstabel grenswaarden (evidentie niveau 2c).

	Llovet et al. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2018; 56(3): 403–412. ²⁸			Ye et al. International Journal of Laboratory Hematology 2017; 39(5): 513–520 ²⁹			Piva et al. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2010; 48(4): 461–468. ²			Mcfarlane et al. International Journal of Laboratory Hematology 2015; 37(1): 36–43. ³⁰			Schapkaitz et al. South African Medical Journal 2013; 104(1): 65–67. ³¹			Schapkaitz et al. International Journal of Laboratory Hematology 2015; 37(5): 620–625. ³²		
Test naam	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid	Minimum	Maximum	Eenheid
Ammonium	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Bilirubine, Totaal	/	>12	mg/dL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Calcium, Totaal	<1.5	>3.24	mmol/L	/	/	/	<1.7	>3.2	mmol/L	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Calcium, Geïoniseerd	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Glucose	<45	>450	mg/dL	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Magnesium	<0.9	>5	mg/dL	/	/	/	<0.5	>2.0	mmol/L	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Kalium	<2.6	>6.3	mmol/L	/	/	/	<2.8	>6.8	mmol/L	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Natrium	<120	>158.5	mmol/L	/	/	/	<120	>160	mmol/L	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Osmolaliteit	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Fibrinogeen	/	/	/	<1	>8	g/L	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<1	/	g/L
Hemoglobine	<6.5	/	g/dL	<5	>20	g/dL	<6.6	>19.9	g/dL	<6.9	>20	g/dL	<6 (volwassen) <9 (kind)	>20 (volwassen) >29 (kind)	g/dL	/	/	/
WBC aantal	<1.1	>35	*10 ⁹ /L	<2.0	>30	*10 ⁹ /L	/	/	/	<2.0	>40	*10 ⁹ /L	<2 (volwassen) <4 (kind)	>46 (volwassen) >53 (kind)	*10 ⁹ /L	<2	>20	*10 ⁹ /L
Absoluut neutrofielen aantal	<0.5	/	*10 ⁹ /L	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	<1	/	*10 ⁹ /L
Trombocyten aantal	<30	>800	*10 ⁹ /L	<30	>1000	*10 ⁹ /L	<30	>900	*10 ⁹ /L	<50	>1000	*10 ⁹ /L	<41 (volwassen) <40 (kind)	>1000	*10 ⁹ /L	<50	>1000	*10 ⁹ /L
PT	/	/	/	<8	>30	sec	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	>60	sec
INR	/	>5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	>4	/

Bijlage 4. Overzichtstabel grenswaarden (evidentie niveau 3).