

Onderzoek naar referentiewaarden van laboratoriumonderzoek in een algemeen ziekenhuis: kanttekeningen en aanbevelingen

L.Th. VLASVELD¹, A. CASTEL², A.J.M. CUSTERS¹ en G. STEEN²

In dit artikel beschrijven we de procedure die we gevolgd hebben bij het opzetten en uitvoeren van een referentiewaarden onderzoek in ons ziekenhuis en de gevolgen van de keuzes die we daarbij gemaakt hebben. We stellen ons de vraag in welke mate de manier van selectie van de onderzoekspopulatie invloed zou kunnen hebben op de resultaten. Naar aanleiding van het verzoek van een aantal deelnemers werd het onderzoek niet anoniem uitgevoerd. De medisch-ethische en juridische aspecten van deze beslissing worden besproken. Het heeft er toe geleid dat er uiteindelijk bij vijftien personen aanvullend medisch onderzoek is verricht.

Tenslotte geven we een aantal aanbevelingen voor het opzetten van een dergelijk onderzoek.

Traditioneel stelt een arts op grond van de klachten van de patiënt, de gegevens vanuit de aanvullende anamnese en de bevindingen bij het lichamelijke onderzoek een differentiële diagnose op waaruit de meest relevante diagnose als werkdiagnose wordt gekozen. Hoewel elke arts dit vele malen per dag doet blijft dit een gecompliceerd proces. Vaak is hierbij aanvullende informatie nodig, zoals de mening van een gespecialiseerde collega, radiologisch onderzoek of laboratoriumdiagnostiek. De resultaten van het laboratoriumonderzoek moeten worden beoordeeld in relatie tot de klinische diagnose. Hiertoe dient de arts niet alleen kennis te hebben van de pathofysiologie van de door hem vermoede ziekte, maar ook van de spreiding van de laboratoriumwaarden binnen een gezonde populatie, die representatief is voor de betrokken patiënt. Om deze reden hanteert elk klinisch-chemisch laboratorium een overzicht met referentiewaarden. Deze referentiewaarden geven de 95% spreiding aan waarbij per definitie 5% van de referentiepopulatie een waarde heeft die buiten de vastgestelde grenswaarde ligt. Meestal zijn de referentiewaarden gebaseerd op gegevens uit de literatuur of op waarden die worden aangeleverd door de fabrikant van het gebruikte reagens. Idealiter heeft elk klinisch laboratorium deze referentiewaarden zelf vastgesteld met de door dat la-

boratorium gebruikte apparatuur en reagentia in een representatieve gezonde populatie uit het adherentiegebied van de instelling waarin het laboratorium is gevestigd. Om deze redenen hebben we recent een uitgebreid referentiewaardenonderzoek verricht in het klinisch-chemisch en hematologisch laboratorium van ons ziekenhuis (1).

In dit artikel doen wij verslag van de door ons gekozen procedure, de gemaakte keuzes en de mogelijke gevolgen daarvan en doen wij aanbevelingen voor de opzet van toekomstig referentiewaardenonderzoek.

Grootte en selectie van de onderzoekspopulatie

We hebben ons de vraag gesteld of het bij gezonde vrijwilligers éénmalig bloed afnemen ten behoeve referentiewaardenonderzoek een handeling is die valt binnen de reikwijdte van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) met mensen volgens de richtlijnen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (2). Referentiewaardenonderzoek wordt verricht ten behoeve van het verhogen van de kwaliteit van de algemene patiëntenzorg en dient geen wetenschappelijk doel. Daarnaast is er in het uitgevoerde referentiewaardenonderzoek sprake van een niet-gerandomiseerd observationeel onderzoek zonder interventie. Derhalve hebben we na mondelinge consultatie van de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) Zuid-Holland besloten dat de éénmalige bloedafname ten behoeve van het referentiewaardenonderzoek geen WMO-plichtig onderzoek betreft en we hebben dan ook geen expliciete toestemming van de METC voor het uitvoeren van dit onderzoek gevraagd. De populatie waarin het onderzoek wordt uitgevoerd dient zodanig te worden samengesteld en geselecteerd dat deze representatief is voor de normale gezonde populatie. Gezondheid wordt hierbij gedefinieerd als het ontbreken van ziekte. Dit geldt voor het merendeel van een relatief jonge populatie en deze kan dan als normaal worden beschouwd. Het is echter de vraag of het merendeels ontbreken van ziekte ook normaal is binnen een populatie van bijvoorbeeld 80 jaar en ouder. Echter, als de keuze wordt gemaakt om alleen gezonde 80-plussers aan het onderzoek mee te laten doen, kan de vraag worden gesteld of de gevonden referentiewaarden wel representatief zijn voor deze populatie. Idealiter dient een referentiegroep voldoende groot te zijn en voor wat betreft etnische en socio-economisch achtergrond representatief te zijn voor de gehele populatie. Het is moeilijk van te voren aan te geven hoe groot de groep dient te zijn omdat het betrouwbaarheidsinter-

Afdeling Inwendige Geneeskunde¹ en Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium², Ziekenhuis Bronovo, Den Haag

Correspondentie: dr. L.Th. Vlasveld, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Ziekenhuis Bronovo, Bronovolaan 5, 2597 AX, Den Haag
E-mail: tomvlasveld@hotmail.com

val wordt bepaald door de spreiding van de uitkomsten hetgeen per bepaling sterk kan verschillen. Ten einde betrouwbare uitspraken te doen dient de groep in ieder geval niet kleiner dan 40 personen te zijn (3). Er dient te zijn gestratificeerd voor leeftijd, geslacht, menstruele cyclus en zwangerschap (4). Bovendien dienen de bloedmonsters onder gelijkwaardige condities te worden afgenomen en op gestandaardiseerde wijze te worden bewaard en bewerkt. Daarnaast dient bij de inclusie criteria voor het onderzoek de gezondheidstoestand van de deelnemers gedefinieerd te worden en de toegelaten intoxicaties zoals medicatie en genotsmiddelen te worden vastgesteld. Er zijn verscheidene strategieën om de referentiegroep te rekruteren, zoals het benaderen van personen die zijn opgenomen in een gemeentelijk persoonsregister, het plaatsen van een advertentie in een krant of het ophangen van posters in publieke instellingen, het benaderen van ziekenhuispersoneel en hun verwanten of poliklinische dan wel in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Daarnaast kunnen voor het onderzoek toe te laten personen op verschillende manieren worden geselecteerd, waarbij het aantal toegelaten personen afhangt van de samenstelling van de groep die is benaderd en de strengheid van de selectie. In hoeverre deze selectie van invloed is op de bruikbaarheid van de verkregen gegevens is onduidelijk en er zijn geen algemene richtlijnen aan te geven welke selectiestrategie te verkiezen is. Het verdient wel aanbeveling om de selectiemethoden en inclusiecriteria te vermelden.

Teneinde een redelijk betrouwbare verdeling te verkrijgen werd er in ons onderzoek naar gestreefd om ten minste twintig mannen en twintig vrouwen in elke decade tussen de 20 en 90 jaar bij het onderzoek te betrekken.

Alle deelnemers hebben een toestemmingsformulier ingevuld en ondertekend ('informed consent'). Voor deelname aan het onderzoek was het een voorwaarde dat door de deelnemers vragen over het gebruik van voedingssupplementen, zoals vitamine- en ijzerpreparaten, orale antistollingspreparaten en orale anti-conceptiva, evenals de mogelijkheid zwanger te zijn of bekend te zijn met diabetes mellitus, ontkennend beantwoord werden. Vragen over het bekend zijn met overige ziektes en over medicijngebruik werden niet gesteld. Hierdoor was er wel informatie over factoren die de laboratoriumuitslagen direct zouden kunnen beïnvloeden, maar niet over de algehele gezondheidstoestand van de deelnemer.

In ons onderzoek werd gekozen voor een praktische aanpak om de deelnemers aan het onderzoek te rekruteren: actieve benadering van ziekenhuismedewerkers vanuit het laboratorium, het vragen aan personen die via de huisarts naar het laboratorium waren verwezen om extra bloed af te staan, en het verzoek aan de bewoners van twee verzorgingshuizen om aan het onderzoek deel te nemen. Het besluit om aan de studie deel te nemen kan door meerdere factoren worden bepaald en aanleiding geven tot selectie. Medewerkers uit het ziekenhuis zouden kunnen deelnemen omdat men het belang van goede referentiewaarden inziet, de oudere bewoners van de verzorgingshuizen zouden

het kunnen beschouwen als een daad van loyaliteit ten opzichte van de instelling die hun lange tijd medische zorg heeft geleverd en een aantal personen zal kiezen om mee te doen om een 'gratis laboratorium check-up' te krijgen, al dan niet ingegeven door aanwezigheid van klachten.

Reeds bij de start van het onderzoek gaf een aantal medewerkers van het ziekenhuis als voorwaarde voor deelname aan dat men op de hoogte gesteld wilde worden van de resultaten van het bij hem of haar verrichte laboratoriumonderzoek. Om deze reden werd besloten het onderzoek niet geanonimiseerd uit te voeren.

Anoniem of niet anoniem

Het besluit om bij de uitvoering van onze studie de gegevens niet te anonimiseren is een uiterst belangrijke keuze geweest. Het kunnen herleiden van gegevens tot een bepaalde persoon kan voor betrokkene zowel positieve als negatieve gevolgen hebben. Een voordeel is dat een potentieel te behandelen en nog asymptomatische aandoening voortijdig zou kunnen worden opgespoord. Echter, het vinden van een afwijking kan voor de betrokkene ook nadelige gevolgen hebben. Het is immers niet ondenkbaar dat er een ernstige niet te behandelen aandoening wordt gediagnosticeerd of dat er een erfelijke aandoening aan het licht komt. Dit kan voor de patiënt of de familie ernstige persoonlijke, financiële, juridische en verzekeringstechnische gevolgen hebben. Doordat de verkregen uitslagen nu waren gekoppeld aan een te traceren en vaak bekende persoon, ontstond er bij de betrokken klinisch chemici de prangende vraag wat te doen met buiten de referentiewaarden vallende uitslagen. Aan de internist werd gevraagd om de mogelijke klinische relevantie van de afwijkende uitslagen mede te beoordelen.

Bij de betrokken internist drong de vraag zich op welke plichten en rechten, zowel moreel als juridisch, hij ten opzichte van de bij het onderzoek betrokken personen had. Een complicerende factor was dat een aantal van deze personen niet alleen in dezelfde instelling werkte, maar tevens deel uitmaakte van dezelfde stafmaatschap, waardoor de internist met een aantal personen een emotionele, juridische en financiële binding had. Hierdoor voelde de internist niet alleen een verantwoordelijkheid ten opzichte van de betrokken persoon, maar ook naar de instelling en de stafmaatschap. Bij het beoordelen van niet-geanonimiseerde gegevens zijn twee aspecten van belang. In de eerste plaats dient de vraag te worden beantwoord hoe de verantwoordelijkheid ligt van de arts ten opzichte van de proefpersoon met een buiten de norm liggende laboratoriumuitslag. Met andere woorden: ontstaat er door het beoordelen van de laboratoriumgegevens een behandelingsovereenkomst tussen de arts en de proefpersoon met de daarbij behorende plichten? Volgens de wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) is "de overeenkomst inzake geneeskundige behandeling de overeenkomst waarbij de hulpverlener zich in de uitoefening van een geneeskundig beroep of bedrijf, tegenover een ander, de opdrachtgever, verbindt tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst, rechtstreeks betrekking hebbende

op de persoon van de opdrachtgever of van een bepaalde derde. Degene op wiens persoon de handelingen rechtstreeks betrekking hebben wordt aangeduid als de patiënt" (5). In hetzelfde artikel 446 van boek 7 van het burgerlijk wetboek wordt eveneens gesteld dat er "geen behandelingsovereenkomst aanwezig is, indien het handelingen betreft ter beoordeling van de gezondheidstoestand of medische begeleiding van een persoon, verricht in opdracht van een ander dan die persoon in verband met de vaststelling van aanspraken of verplichtingen, de toelating tot een verzekering of voorziening, of de beoordeling van de geschiktheid voor een opleiding, een arbeidsverhouding of de uitvoering van bepaalde werkzaamheden". Op grond van deze bepalingen leidt het beoordelen door een internist van de onderzoeksresultaten van een proefpersoon op verzoek van een klinisch chemicus niet tot een behandelingsovereenkomst tussen de internist en de betreffende proefpersoon. Er ontstaat pas een behandelingsovereenkomst als de proefpersoon naar aanleiding van de onderzoeksresultaten de internist opdracht geeft in een rechtstreeks contact deze resultaten te beoordelen. In ons onderzoek lag de opdracht tot de bloedafname, de voorlichting van de proefpersoon en de consultatie van de internist omtrent afwijkende uitslagen in de handen van de klinisch chemicus. De vraag kan gesteld worden of het juist is dat het initiatief tot dergelijk handelen in handen gegeven werd van een persoon die niet BIG-geregistreerd is en die in de WGBO geen zelfstandige bevoegdheid heeft. Door het vrijwillig ondergaan van een medische handeling in de vorm van een venapunctie, lijkt de proefpersoon een behandelovereenkomst aan te gaan met iemand die formeel geen behandelovereenkomst aan kan gaan. Ook mag de opdracht tot een venapunctie formeel alleen uitgaan van volgens de wet BIG bevoegde personen. Hoewel de internist op grond van het ontbreken van een behandelingsovereenkomst tussen hem en de proefpersoon geen wettelijke plicht heeft de individuele proefpersonen van de afwijkende onderzoeksresultaten op de hoogte te stellen kan de vraag worden gesteld of hij wel een morele plicht heeft dit te doen. De proefpersoon is immers op de hoogte van het feit dat het onderzoek niet anoniem was en het is dan ook niet onredelijk dat de proefpersoon er van uit gaat dat 'zolang hij/zij niets van de onderzoeker hoort' er geen potentieel de gezondheid bedreigende afwijkende onderzoeksresultaten gevonden zijn. De betrokken internist dient de zorg van een goed hulpverlener in acht te nemen en te handelen volgens de professionele standaard, waarbij hij zelf invulling aan dit begrip zal moeten geven. We hebben ervoor gekozen om de proefpersonen met door ons relevant geachte buiten de referentiewaarden liggende onderzoeksresultaten, hiervan op de hoogte te brengen. In eerste instantie zijn de proefpersonen uitgenodigd om een tweede bloedmonster af te staan ter bevestiging van de afwijkende waarde(n). Deze bepalingen zijn door het klinisch laboratorium kosteloos verricht. Bij 159 van de 275 deelnemers aan het onderzoek zijn afwijkende resultaten gevonden. Van dezen zijn 115 opgeroepen voor nader onderzoek. Bewoners van verzorgingshuizen zijn niet opgeroepen. Bij 73 personen die gehoor hebben gegeven aan de oproep werden de bepalingen

met afwijkende resultaten herhaald. Bij de meeste personen bleek de afwijking nu genormaliseerd. Van de 32 personen bij wie persisterende afwijkingen werden gevonden hadden 7 personen het syndroom van Gilbert, 6 personen diabetes mellitus en 4 personen een subklinische hypothyreoïdie. Bij navraag bleek dat de meerderheid van deze personen al bij de huisarts met deze afwijkingen bekend waren.

Aan de 15 overige proefpersonen bij wie bij herhaling afwijkende waarden werden gevonden, werd aangeboden om de internist te consulteren voor een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek en eventueel daaruit voortvloeiend additioneel onderzoek. Een persoon had evidente stijging van met name transaminasen bij een acute cytomegalievirusinfectie. Een andere proefpersoon had een verhoogd CK op basis van een grote spiermassa en zeer hoge lichamelijke activiteit. Een proefpersoon van Indonesische afkomst had een onmeetbaar laag haptoglobine zonder hemolyse op basis van congenitale ahaptoglobinemie. Twee vrouwelijke proefpersonen met een lichte ijzergebrecsanemie op basis van hypermenorroe werden verwezen naar de gynaecoloog. Vier personen met milde leverfunctiestoornissen en overgewicht, zonder alcohol- of geneesmiddelgebruik, hadden een steatosis hepatis bij echografisch onderzoek. Vier personen hadden een asymptomatisch verlaagd serumvitamine-B12-gehalte zonder klinische tekenen van malabsorptie. Eén van deze personen was bekend met een auto-immuunhypothyreoïdie en bij deze persoon werden antistoffen tegen pariëtale cellen, intrinsic factor en endomysium aangetoond. Zij is behandeld met een glutenvrij dieet, hetgeen resulteerde in een normalisatie van de serumvitamine-B12-concentratie. Bij een persoon met een laag Hb en een hoog MCV zonder vitamine-B12- of foliumzuurdeficiëntie, werd op grond van deze bevindingen een beenmergonderzoek verricht waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Een persoon met hoog ferritine, serumijzer, ijzerverzadiging en γ -GT bleek heterozygoot te zijn voor een His63Asp-mutatie in het HFE-gen.

Derhalve werd gelukkig bij slechts één van deze 15 personen een voor deze persoon relevante diagnose gesteld. In alle gevallen werd een DBC (diagnosebehandelcombinatie) gefactureerd, waartegen één persoon met succes bezwaar heeft gemaakt, met het argument dat het onderzoek niet in opdracht van hem was verricht. De afwijkende resultaten die waren gevonden bij de bewoners van de verzorgingshuizen werden om praktische redenen, overigens zonder voorafgaande toestemming van de betrokken proefpersonen, aan de behandelende huisarts verzonden.

Een tweede belangrijk vraagstuk is het vaststellen van de status van de verkregen onderzoeksresultaten. Volgens de richtlijnen van Good Clinical Practice heeft de betrokkene recht op inzage van de onderzoeksresultaten bij een niet-geanonimiseerd onderzoek (6). Bij een deel van het door ons verrichtte onderzoek werden bepalingen gedaan voor het verkrijgen van referentiewaarden ten behoeve van een fabrikant. De vraag kan worden gesteld of de betrokken proefpersoon van tevoren toestemming had moeten geven voor het gebruik van zijn bloed ten behoeve van commerci-

ele doeleinden. Een andere belangrijke vraag is hoe er moet worden omgegaan met resultaten die voor de betrokken persoon nadelig (zouden kunnen) zijn. Deze negatieve gevolgen kunnen niet alleen de gezondheid betreffen, maar ook financiële, juridische en maatschappelijke aspecten hebben. Vanuit het oogpunt van het klinisch laboratorium heeft het onderzoek alleen tot doel om de referentiewaarden van een aantal laboratorium bepalingen vast te stellen. Echter, in een niet-geanonimiseerd onderzoek hebben de proefpersonen inzage-recht in de resultaten. Daarom is de vraag gerechtvaardigd of elke willekeurige bepaling waaraan het laboratorium belang hecht zonder voorafgaande toestemming gedaan mag worden en of alle uitslagen aan de betrokken proefpersoon gerapporteerd moeten c.q. mogen worden. In artikel 2 en 3 van de wet op het bevolkingsonderzoek wordt gesteld dat “het verboden is om bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is te verrichten zonder vergunning van Onze Minister” (7). Men kan zich dan ook afvragen of het geoorloofd is om in een niet-geanonimiseerde populatie, zoals de onze, een aantal tumormerkstoffen te bepalen, ook al was het alleen om de spreiding van de waarden binnen de genoemde populatie te bepalen. We prijzen onszelf achteraf gelukkig dat we in ons onderzoek, buiten de PSA, geen tumormerkstoffen hebben bepaald. Volgens artikel 448 lid 3 van de wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) “mag de hulpverlener de patiënt bedoelde inlichtingen slechts onthouden voor zover het verstrekken ervan kennelijk ernstig nadeel voor de patiënt zou opleveren”. Op grond van deze bepaling zou men, ook al is er geen formele behandelingsovereenkomst in de zin van de WGBO, kunnen besluiten de uitslag van bijvoorbeeld een verhoogde tumormerkstof als het CA 19.9 niet te vermelden, maar wanneer de betrokken proefpersoon zich beroept op het inzage-recht is men ons inziens verplicht om een dergelijke nadelige uitslag aan de betrokken proefpersoon mee te delen. Zoals in casuïstiek is gebleken, kan een uitslag binnen een onderzoek zoals het onze nadelige gevolgen hebben voor bijvoorbeeld een maatschappelijke carrière (8). De persoon kan er belang bij hebben dat de verkregen gegevens vernietigd worden zodat deze nimmer ter beschikking van derden kunnen worden gesteld. Op grond van artikel 455 lid 1 van de WGBO “dient de hulpverlener de door hem bewaarde bescheiden binnen drie maanden na een daartoe strekkend verzoek van de patiënt te vernietigen”. Echter de onderzoeker heeft het recht om de gegevens voor het onderzoek beschikbaar te houden.

Concluderend heeft het door ons verrichte referentiewaardenonderzoek een schat aan bruikbare gegevens opgeleverd (1). Bij de opzet van ons onderzoek kunnen echter enkele kanttekeningen worden geplaatst. Dit betreft met name de selectie van de proefpersonen en de keuze om het onderzoek niet te anonimiseren. De selectie van de proefpersonen was niet-homogeen omdat deze bestond uit actief benaderde ‘gezonde’ medewerkers van het ziekenhuis, waarvan een deel stelde

alleen aan het onderzoek mee te willen doen als men van de resultaten op de hoogte werd gesteld. Daarnaast betrof het patiënten die door de huisarts voor bloedonderzoek naar het laboratorium waren verwezen en bewoners van een verzorgingstehuis. Uit het feit dat er in het onderzoek personen werden geïncludeerd die achteraf al bij de huisarts bekend waren met diabetes mellitus, schildklierdysfunctie of prostaatproblemen blijkt dat onze selectie om gezonde personen in ons onderzoek te laten participeren, niet adequaat is geweest. Vooral de beslissing om het verzoek van een deel van de deelnemers, om van de resultaten op de hoogte te worden gesteld, te honoreren heeft ertoe geleid dat de onderzoekers voor diverse dilemma’s kwamen te staan. We hebben deze dilemma’s zo praktisch mogelijk geprobeerd op te lossen. Zo hebben we besloten de hoogbejaarde deelnemers niet direct van de resultaten op de hoogte stellen, hadden medewerkers van het ziekenhuis de mogelijkheid de uitslagen in te zien en zijn deelnemers met mogelijk relevante afwijkingen uitgenodigd voor het herhalen van de laboratoriumonderzoeken en zonodig additioneel onderzoek door de internist. Gelukkig zijn er geen bedreigende diagnoses gesteld en heeft deze benadering voor de betrokkenen, behalve de nodige onrust en het mogelijke verspelen van de ‘no-claim’, geen nadelige gevolgen gehad.

Op grond van onze ervaringen kunnen we voor het opzetten van een dergelijk onderzoek enkele aanbevelingen doen.

1. De onderzoekspopulatie dient voldoende groot (niet kleiner dan 40 personen) te zijn en representatief voor de algemene populatie.
2. De onderzoekspopulatie dient goed te zijn gedefinieerd en er dient voldoende en gestandaardiseerde informatie te worden verkregen over de gezondheidstoestand van de individuele deelnemers aan het onderzoek en het gebruik van medicamenten, genotsmiddelen en voedingssupplementen.
3. De bloedmonsters dienen op een gestandaardiseerde wijze te worden afgenomen en verwerkt.
4. Het verdient aanbeveling een BIG-geregistreerde arts in het onderzoek te betrekken.
5. Het onderzoek dient aan een METC te worden aangeboden met de vraag of het onderzoek WMO-plichtig is.
6. Het verdient de voorkeur om het onderzoek geanonimiseerd uit te voeren.
7. Wanneer individuele deelnemers op de hoogte wensen te worden gebracht van de resultaten van de laboratoriumbepalingen, dient men van tevoren afspraken te maken over de te volgen procedure.
 - De deelnemer geeft hierbij aan in welke vorm hij de gegevens wenst te ontvangen.
 - De deelnemer beslist wat hij met de gegevens doet, waarbij hem of haar de mogelijkheid wordt geboden zich voor informatie omtrent de uitslagen tot de, van tevoren op de hoogte gestelde, huisarts te wenden of tot een bij het onderzoek betrokken arts. Omdat de deelnemer dan een hulpvrager is, ontstaat er een formele behandelingsovereenkomst conform de WGBO.

- De deelnemer dient van tevoren op de hoogte te worden gesteld wanneer er bepalingen worden verricht waarvan de uitkomst eventueel op een ernstige ziekte zouden kunnen wijzen en de deelnemer dient aan te geven of deze van de uitkomst op de hoogte wenst te worden gesteld.
- De deelnemer dient van tevoren op de hoogte te worden gesteld als een deel van de bepalingen verricht wordt in opdracht van derden en dient daarvoor van tevoren toestemming te geven.
- De uitvoerders van het onderzoek zijn verplicht om met de gegevens volgens de richtlijnen van Good Clinical Practice en volgens de Wet Bescherming Persoonsgegevens om te gaan (9).

3. Grasbeck R, Siest G, Wilding P et al. Provisional recommendation on the theory of reference values (1978). Part 1. The concept of reference values. *Clin Chem* 1979; 25: 1506-1508.
4. Petersen PH, Rustad P. Prerequisites for establishing common reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 285-292.
5. Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) Burgerlijk Wetboek, Boek 7, Afdeling 5, 1994.
6. Internationaal richtsnoer voor Good Clinical Practice voor onderzoek met geneesmiddelen. 2003.
7. Wet op het Bevolkingsonderzoek (sta96) 1996.
8. Philips M, Vazquez AJ. B. Normal findings in 'normal' research volunteers. *Controlled Clinical Trials* 1987; 8: 338-342.
9. Wet Bescherming Persoonsgegevens (sta2000) 2000.

Dankwoord

Wij zijn mr. dr. H. Bookelman, klinisch chemicus en gezondheidsjurist, erkentelijk voor het door hem gegeven commentaar op ons manuscript.

Literatuur

1. Steen G, Vlasveld LTh, Poot CC, Slot-Verhoeven AJ van, Custers AJM, Castel A. Onderzoek naar referentiewaarden van laboratoriumonderzoek in een algemeen ziekenhuis: Resultaten en bevindingen. *Ned Tijdschr Klin Chem Lab Geneesk* 2009; 34: 35-43.
2. Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. 2002.

Summary

Vlasveld LTh, Castel A, Custers AJM, Steen G. Reference values of laboratory determinations in a general hospital: remarks and recommendations. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 44-48

In this article we describe the procedure of a reference value study we performed in the laboratory of our hospital and the consequences of the choices we made regarding this procedure. We question in what way the mode of selection of the research population may influence the results. With reference to a request of a number of participants in the study we decided to perform the study in a non-anonymous way. The medical-ethical and juridical consequences of this decision are discussed. It eventually resulted in additional medical examination in 15 persons. Finally we propose a number of recommendations to perform this kind of studies.