

De diagnostische opbrengst van bloedonderzoek bij onbegrepen klachten

Hèlen Koch, Loes van Bokhoven

Samenvatting

Koch H, Van Bokhoven MA. De diagnostische opbrengst van bloedonderzoek bij onbegrepen klachten. *Huisarts Wet* 2009;52(10):478-82.

Bij 3 tot 39% van de patiënten die met klachten op het spreekuur komen, kan de huisarts na de anamnese en het lichamelijk onderzoek geen specifieke diagnose stellen. Men neemt aan dat de meeste onbegrepen klachten niet heel ernstig zijn en vanzelf weer overgaan. Soms echter blijken ze toch de (eerste) symptomen van een aandoening. Uit het VAMPIRE-onderzoek (VAGue Medical Problems In REsearch) blijkt dat de diagnostische opbrengst van later aangevraagd bloedonderzoek even groot is als die van direct aangevraagd bloedonderzoek, maar dat direct aanvragen in absolute termen meer kosten en meer fout-positieve uitslagen met zich meebrengt. Voorts blijkt dat het relatieve aantal fout-positieve testuitslagen fors toeneemt als men het aantal bloedtests uitbreidt. Deze bevindingen ondersteunen het advies in de teruggetrokken NHG-Standaard Bloedonderzoek om het aantal aangevraagde tests te beperken en bloedonderzoek in eerste instantie vier weken uit te stellen bij patiënten met onbegrepen moeheid.

Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: dr. H. Woutersen-Koch, wetenschappelijk medewerker. Care en Public Health Research Institute (CAPHRI), vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht: dr. M.A. van Bokhoven, universitair docent, tevens huisarts in Huisartsenpraktijk Elsloo.

Correspondentie: h.woutersen-koch@nhg.org

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Inleiding

Bij 3 tot 39% van de patiënten die met klachten op het spreekuur komen, kan de huisarts na de anamnese en het lichamelijk onderzoek geen specifieke diagnose stellen.¹⁻³ In de (inmiddels teruggetrokken) NHG-standaard Bloedonderzoek werd dit soort klachten 'vage klachten' genoemd.⁴ Tegenwoordig spreken we liever van 'onbegrepen' of 'onvoldoende verklaarde' klachten. Onbegrepen moeheid is een van de meest voorkomende onbegrepen klachten.⁵ Van nieuwe onbegrepen klachten wordt vaak aangenomen dat ze niet zo ernstig zijn, en vanzelf weer zullen overgaan.⁶ Soms zullen het echter toch de (eerste) symptomen blijken te zijn van lichamelijke of psychiatrische pathologie, of zullen ze evolueren in meer chronische vormen van onbegrepen klachten, zoals somatoforme stoornissen.

Juist omdat aanvankelijk onbegrepen klachten na verloop van

De kern

- ▶ Vaak vragen huisartsen bij patiënten met onbegrepen klachten direct uitgebreid bloedonderzoek aan. Het is meestal echter beter om eerst af te wachten en vervolgens een beperkt bloedonderzoek te laten doen.
- ▶ Direct uitgebreid bloedonderzoek aanvragen bij onbegrepen moeheid levert veel fout-positieve testuitslagen op terwijl uitgesteld bloedonderzoek relatief weinig uitgestelde diagnoses oplevert.
- ▶ De meerderheid van de patiënten met onbegrepen klachten komt niet uit zichzelf terug op het spreekuur, afwachten scheelt dus veel bloedtests en daarmee veel fout-positieve uitslagen.
- ▶ Het uitstellen van bloedonderzoek alleen is niet voldoende, maar moet deel uitmaken van een afwachtend beleid in bredere zin.

tijd toch de symptomen van allerlei ziektebeelden kunnen zijn, zullen huisartsen regelmatig diagnostische onzekerheid ervaren. Dat is de reden waarom zij in die gevallen frequent aanvullend onderzoek aanvragen. Er zijn echter ook argumenten om daar voorzichtig mee te zijn. Vanwege de lage voorafkans op ernstige somatische ziekten bij onbegrepen klachten (waarschijnlijk lager dan 5%), is het risico op een fout-positieve testuitslag relatief hoog.⁷ Fout-positieve testuitslagen kunnen op hun beurt leiden tot een cascade van onnodig aanvullend onderzoek, verwijzingen en behandelingen, en ook tot ongerustheid of zelfs somatisatie.^{8,9} Daarom adviseerde de NHG-Standaard Bloedonderzoek om vier weken te wachten met het aanvragen van bloedonderzoek bij onbegrepen klachten. En, ging het advies verder, als men dan alsnog (of al eerder ...) bloedonderzoek aanvraagt, kan men het aantal tests het best beperkt houden tot Hb, BSE, glucose en TSH. Dit zou het aantal geteste patiënten en het aantal aangevraagde tests per patiënt doen dalen, en daarmee het risico op fout-positieve test uitslagen verkleinen. Een potentieel nadeel van deze uitstelstrategie is de mogelijkheid dat een ernstige ziekte later gediagnosticeerd of zelfs helemaal gemist wordt.

De aanbevelingen in de NHG-Standaard waren op consensus gebaseerd, omdat er nauwelijks wetenschappelijke onderbouwing was om direct of uitgesteld bloedonderzoek bij patiënten met onbegrepen klachten te adviseren. Dit was eind jaren negentig mede aanleiding om het onderzoek VAGue Medical Problems In REsearch (VAMPIRE) op te zetten (zie *kader*). In deze beschouwing beschrijven we de methodologie van het VAMPIRE-onderzoek en gaan we in op de vraagstellingen:

- wat is de diagnostische opbrengst van bloedonderzoek bij

Het VAMPIRE-onderzoek

Het innovatieve aan het VAMPIRE-onderzoek was dat het een klinisch-epidemiologische trial en een kwaliteit-van-zorgonderzoek combineerde. Het volledige protocol is elders gepubliceerd.¹⁰

De doelstellingen waren:

- het bepalen van de diagnostische waarde van bloedonderzoek voor patiënten die zich presenteren met onbegrepen klachten;
- het bepalen van de diagnostische waarde, de haalbaarheid en de effecten (op ongerustheid, tevredenheid en kosten) van het uitstellen van bloedonderzoek;
- het systematisch ontwikkelen en evalueren van een nascholing die het uitstellen van bloedonderzoek bij huisartsen stimuleert.

De deelnemende huisartspraktijken werden over drie groepen gerandomiseerd:

- groep 1 werd geïnstrueerd om direct bloedonderzoek aan te vragen
- groep 2 werd gevraagd om het bloedonderzoek uit te stellen
- groep 3 werd eveneens gevraagd om het bloedonderzoek uit te stellen, maar kreeg hiervoor nascholing, bestaande uit twee groepsbijeenkomsten en een praktijkbezoek.

patiënten met nieuwe, onbegrepen klachten in de huisartsenpraktijk?

- welke invloed heeft 1) direct aanvragen of juist uitstellen van bloedonderzoek en 2) het beperken van de testset?

Methode

Voor het diagnostische deel van het onderzoek verdeelden we geïncludeerde patiënten in twee groepen, de direct-aanvragen-groep (groep 1) en de uitstelgroep (groep 2 en 3 samen, zie *kader*). Voor elke patiënt vulden de huisartsen een 'case record form' (CRF) in na het eerste consult en nogmaals als de patiënt vanwege dezelfde klacht terugkwam. Het CRF bevatte vragen over de anamnese (klachttype, duur van de klachten voor het spreekuurbezoek, andere symptomen et cetera), over het lichamelijk onderzoek en over het consult in zijn geheel (de mate waarin de huisarts de klacht onbegrepen vond, de mate van zekerheid over het 'pluisgevoel', de werkdiagnose en de tevredenheid van de huisarts). Afhankelijk van de randomisatie vroegen huisartsen direct na het eerste consult bloedonderzoek aan of probeerden zij dat uit te stellen. Zij vroegen de patiënt terug te komen op het spreekuur als hun klacht na vier weken niet voldoende over was.

Het bloedonderzoek, dat hetzij na het eerste consult plaatsvond, hetzij als de patiënt na vier weken terugkwam op het spreekuur, werd uitgevoerd met twee vooraf vastgestelde testsets: de beperkte testset uit de NHG-Standaard (Hb, BSE, glucose, TSH) en een uitgebreide, door een expertpanel samengestelde testset. Wij noemden de uitslag 'afwijkend' als één of meer tests in de set buiten de referentiewaarde vielen. We doorzochten de elektronisch-medische dossiers op alle klachtgerelateerde evaluaties (bijvoorbeeld dia-

We definieerden onbegrepen klachten als klachten waarbij de huisarts geen specifieke diagnose kan stellen na anamnese en lichamelijk onderzoek. Patiënten met onbegrepen moeheid, buikklachten, spier- en gewrichtsklachten, gewichtsveranderingen en jeuk kwamen in aanmerking voor inclusie.

Voor het bloedonderzoek gebruikten wij twee testsets, een beperkte en een uitgebreide set. Wij vergeleken de diagnostische opbrengst van beide testsets.

De deelnemende huisartsen instrueerden de patiënten om terug te komen op het spreekuur als de klachten na vier weken niet over waren. De patiënten vulden na het eerste en na het eventuele vervolgconsult een vragenlijst in. Als ze na vier weken niet terugkwamen op het spreekuur, ontvingen ze thuis een vragenlijst per post. Tot slot ontvingen alle patiënten na zes en twaalf maanden een follow-upvragenlijst. De vragenlijsten bevatten vragen over het verloop van de consulten, de mate van ongerustheid en tevredenheid, de kwaliteit van leven en de medische consumptie.

Als laatste keken we, met toestemming van de patiënten, in hun dossiers en extraheerden de gestelde diagnoses en de geleverde zorg met betrekking tot hun onbegrepen klacht.

gnoses, werkhypotheses, evaluaties op klachtniveau) gedurende het follow-upjaar en categoriseerden deze in 'somatische aandoeningen aantoonbaar door bloedonderzoek' en de rest.

De aldus gecategoriseerde diagnoses (was er na follow-up sprake van een somatische aandoening aantoonbaar door bloedonderzoek ja of nee) zetten wij af tegen de resultaten van het bloedonderzoek (waren de testsetresultaten afwijkend ja of nee), zowel voor de beperkte testset versus de uitgebreide testset als voor de direct-aanvraagengroep versus de uitstelgroep. Voor deze analyse includeerden we alleen de patiëntengroep met onbegrepen moeheid. Uit het oogpunt van validiteit is het immers ongewenst om alle klachtgroepen en testsets op één hoop te gooien. De uitgebreide testset voor deze groep bestond uit zeventien tests, namelijk de beperkte set plus dertien extra tests (zie *tabel 1*).

Tabel 1 Samenstelling van de testsets voor het bloedonderzoek naar onbegrepen moeheid

Test	Uitgebreide testset	Beperkte testset
Alkalische fosfatase (AF)	+	–
Alanine aminotransferase (ALAT)	+	–
Aspartaataminotransferase (ASAT)	+	–
Koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT)	+	–
Creatinine	+	–
Leukocytdifferentiatie	+	–
Bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE)	+	+
Ferritine	+	–
Gammaglutamyltransferase (GGT)	+	–
Glucose	+	+
Hemoglobine (Hb)	+	+
Kalium (K ⁺)	+	–
Lactaatdehydrogenase (LDH)	+	–
Leukocytentelling	+	–
Monosticon	+	–
Thyroidstimulerend hormoon (TSH)	+	+
Transferrinesaturatie (TS)	+	–

Resultaten

Voor een volledig overzicht van het deel van het VAMPIRE-onderzoek dat de diagnostische waarde van bloedonderzoek betrof, verwijzen wij naar de elders gepubliceerde resultaten.¹¹

Algemene karakteristieken

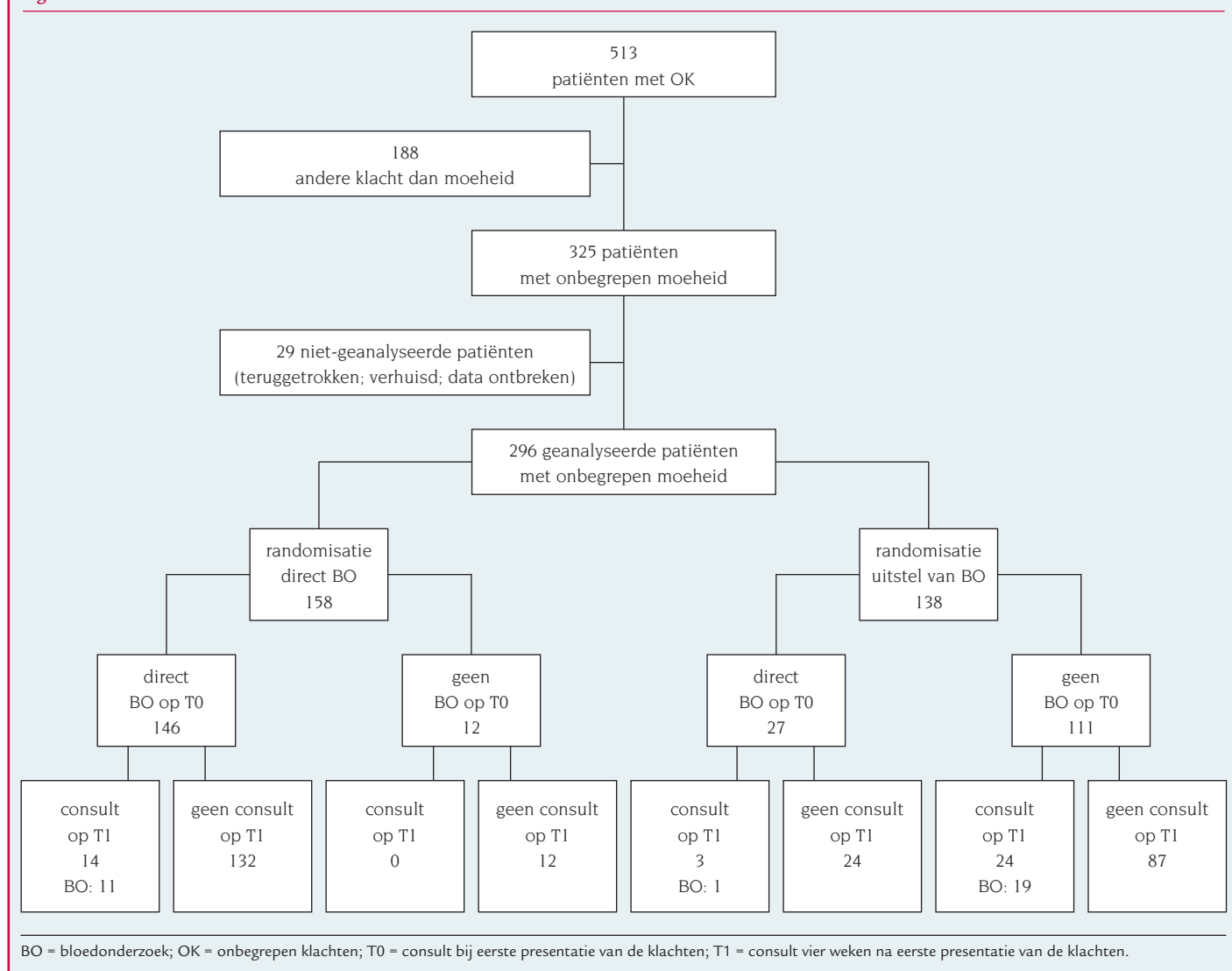
In totaal includeerden 63 huisartsen 513 patiënten. Dit waren voornamelijk vrouwen (72%) van in de veertig (gemiddeld 44), meestal hoger opgeleid. Van hen hadden er 66 (13%) onbegrepen buikklachten, 77 (15%) onbegrepen spier- en gewrichtsklachten, 27 (5%) onbegrepen gewichtsverandering en 18 (4%) onbegrepen jeuk. Verreweg de meesten (325, 63%) werden geïncludeerd vanwege onbegrepen moeheid. Over deze patiënten zal het in dit artikel verder gaan. Uiteindelijk waren voor 296 van deze 325 patiënten voldoende gegevens beschikbaar voor analyse (*figuur*). Uitval trad op door verhuizing, ontbrekende gegevens of onvoldoende follow-up.

Direct bloedonderzoek aanvragen

De 26 huisartsen die gerandomiseerd waren om direct bloedonderzoek aan te vragen, includeerden samen 158 patiënten. In deze groep werd voor 146 (92%) van de 158 patiënten daadwerkelijk direct bloedonderzoek aangevraagd. De huisartsen in de groepen 2 en 3, die eigenlijk gerandomiseerd waren om het bloedonderzoek uit te stellen, vroegen desondanks toch direct bloedonderzoek aan voor 27 (20%) van de 138 geïncludeerde patiënten.

Van de 173 patiënten die direct een bloedonderzoek kregen, bleken er uiteindelijk 14 (8%) een somatische aandoening te hebben die door bloedonderzoek aan het licht kon komen (*tabel 2*). De uitgebreide testset bleek opvallend veel meer fout-positieve uitslagen op te leveren dan de beperkte testset (96 versus 38, zie *tabel 3*). In de beperkte testset waren de BSE- en de glucosebepaling het vaakst fout-positief, in de uitgebreide testset de bepalingen van ferritine, gammaglutamyltransferase (GGT) en koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT).

Figuur Stroomschema van het VAMPIRE-onderzoek



Tabel 2 Gestelde diagnoses bij moeheid die door bloedonderzoek konden worden opgespoord (n=14)

Diagnose	n
Diabetes mellitus	4
Anemie	3
Infectieuze mononucleosis	3
Hypothyreoïdie	1
Huistofmijtagergie	1
HbE-thalassemie	1
Vitamine-B ₁₂ -deficiëntie	1
Totaal	14

Tabel 3 Diagnostische opbrengst van direct aanvragen

	Somatische aandoening*		totalen
	ja	nee	
Beperkte testset†			
- uitslag afwijkend	11	38	49
- uitslag normaal	3	121	124
- totaal	14	159	173
Uitgebreide testset†			
- uitslag afwijkend	13	96	109
- uitslag normaal	1	63	64
- totaal	14	159	173

* Aantoonbaar door bloedonderzoek (zie tabel 2).

† Zie tabel 1.

Terecht positieven: uitslag afwijkend, somatische aandoening ja.

Fout-positieven: uitslag afwijkend, somatische aandoening nee.

Fout-negatieven: uitslag normaal, somatische aandoening ja.

Terecht negatieven: uitslag normaal, somatische aandoening nee.

Voor 27 van de 138 patiënten uit de uitstelgroep vroeg de huisarts toch direct bloedonderzoek aan. Waarom lukte het de huisartsen niet om het onderzoek bij deze patiënten uit te stellen? Het kan niet komen doordat het 'bijzondere' patiënten betrof: uiteindelijk bleken 2 (7,4%) van deze 27 een aandoening te hebben die door bloedonderzoek kon worden aangetoond, vergelijkbaar met de 8% in de direct-aanvragengroep (zie boven). Ook het verschil tussen de beperkte en de uitgebreide testset was vergelijkbaar: 7 versus 13 fout-positieve uitslagen.

Uitstel van bloedonderzoek

Bij 111 van de 138 patiënten die in de uitstelgroep terecht kwamen, lukte het de huisarts om het bloedonderzoek inderdaad uit te stellen. Slechts 24 (20%) patiënten consulteerden hun huisarts na 4 weken opnieuw, en bij 19 van hen vroeg de huisarts bij die gelegenheid voor het eerst bloedonderzoek aan. In tabel 4 staan

Tabel 4 Diagnostische opbrengst van uitgesteld aanvragen

	Somatische aandoening*		totalen
	ja	nee	
Beperkte testset†			
- uitslag afwijkend	1	6	7
- uitslag normaal	1	11	12
- totaal	2	17	19
Uitgebreide testset†			
- uitslag afwijkend	2	11	13
- uitslag normaal	0	6	6
- totaal	2	17	19

* Aantoonbaar door bloedonderzoek (zie tabel 2).

† Zie tabel 1.

Terecht positieven: uitslag afwijkend, somatische aandoening ja.

Fout-positieven: uitslag afwijkend, somatische aandoening nee.

Fout-negatieven: uitslag normaal, somatische aandoening ja.

Terecht negatieven: uitslag normaal, somatische aandoening nee.

de uitslagen van de beperkte en de uitgebreide testset voor deze 19 patiënten.

De verdeling van de testuitslagen in de uitstelgroep (tabel 4) is vergelijkbaar met de verdeling in de direct-aanvragengroep (tabel 3). Het relatieve aantal fout-positieve uitslagen lijkt dus niet af te nemen door het uitstellen, maar wel neemt het absolute aantal geteste patiënten en dus het absolute aantal fout-positieven flink af. Logischerwijs levert ook in de uitstelgroep het beperken van de testset minder fout-positieven op, maar het aantal daadwerkelijk geteste patiënten in de uitstelgroep is te klein om dit met zekerheid te kunnen zeggen.

Als we dit deel van de analyse hadden benaderd als een 'intention to treat' – of in dit geval 'intention to postpone' – analyse, zou ook het relatieve aantal fout-positieven in de uitstelgroep veel lager zijn geweest, namelijk 5% (6/111) bij de beperkte testset en 10% (11/111) bij de uitgebreide testset. We weten echter niet hoe de testresultaten er zouden hebben uitgezien van de patiënten die niet zijn teruggekomen op het spreekuur, want die zijn niet getest.

Discussie

Belangrijkste bevindingen

Na de follow-up bleek 8% van de patiënten een lichamelijke aandoening te hebben die theoretisch door bloedonderzoek kon worden aangetoond. Het aantal fout-positieve testuitslagen nam toe bij uitbreiding van het aantal aangevraagde tests. Patiënten kwamen zelden terug op het spreekuur voor hun klachten. Het uitstellen van bloedonderzoek veranderde de verdeling van diagnoses en afwijkende testuitslagen niet. Onze bevindingen ondersteunen dan ook het advies in de teruggetrokken NHG-Standaard Bloedonderzoek om het aantal aangevraagde tests te beperken en bloedonderzoek in eerste instantie vier weken uit te stellen bij patiënten met onbegrepen moeheid.

Beperkingen

We waren oorspronkelijk van plan om de voor diagnostisch onderzoek gebruikelijke maten (zoals sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden) te bepalen, maar uiteindelijk konden we dat niet waarmaken. Tijdens het onderzoek openbaarde zich namelijk het methodologische probleem dat de meeste diagnoses uit de categorie 'somatische aandoening aantoonbaar door bloedonderzoek' (waar dergelijke maten nuttig zouden zijn) per definitie gesteld worden op basis van de afwijkende testresultaten zelf (anemie – laag Hb; diabetes – hoge glucose; hypothyreoïdie – hoog TSH). Vanwege deze zogeheten incorporatiebias (de uitslag van de te onderzoeken test is 'geïncorporeerd' in de gouden standaard die bepaalt of iemand ziek is of niet) zou het niet valide zijn om bovenstaande maten te berekenen. Gelukkig is er met behulp van de verhoudingen en percentages zoals die in de tabellen 3 en 4 gepresenteerd zijn nog steeds genoeg te zeggen over diagnostische opbrengst van bloedonderzoek bij patiënten met nieuwe onbegrepen klachten.

Abstract

Koch H, Van Bokhoven MA. Diagnostic yield of blood tests for unexplained complaints. *Huisarts Wet* 2009;52(10):478-82.

General practitioners fail to establish a specific diagnosis on the basis of history and physical examination in 3-39% of patients at their first visit. While it is generally assumed that these unexplained symptoms are not serious and are transitory in nature, they are sometimes the first signs of a disorder. The VAMPIRE-study (VAgue Medical Problems In REsearch) showed that while the diagnostic yield of blood tests ordered directly or after a delay is the same, in absolute terms direct blood tests are more expensive and are accompanied by more false-positive results than delayed tests. Moreover, the relative number of false-positive results increases substantially with increasing number of blood tests ordered. These results support the recommendations of the now withdrawn guideline on blood tests of the Dutch College of General Practitioners, which advised limiting the number of tests performed and waiting 4 weeks before these tests are ordered.

De wet van Lasagna ging op voor het VAMPIRE-onderzoek: het grootste probleem was de inclusie van patiënten. De 63 deelnemende huisartsen includeerden elk tussen de 3 en 10 patiënten in een periode van 23 maanden. Op basis van vooronderzoek, en op basis van gesprekken met de deelnemende huisartsen zelf voorafgaand aan de inclusie, hadden we oorspronkelijk gehoopt 10 keer zoveel patiënten te includeren. Dit kan betekenen dat huisartsen selectief geïnccludeerd hebben. Een non-inclusieonderzoek was echter moeilijk uitvoerbaar, omdat onbegrepen klachten niet als zodanig geregistreerd worden in de EMD's. We probeerden het toch door te zoeken op specifieke trefwoorden die we uit de dossiers van wel-geïnccludeerde patiënten destilleerden. Op basis hiervan kunnen we zeggen dat er geen verschillen waren tussen de niet-geïnccludeerden en de wel-geïnccludeerden wat betreft geslacht en leeftijd. Het relatief geringe aantal geïnccludeerde patiënten lijkt daarom geen grote invloed op de onderzoeksresultaten te hebben.

Implicaties voor de dagelijkse praktijk

De resultaten van het diagnostische deel van het VAMPIRE-onderzoek laten – samen met de resultaten van andere onderdelen van het onderzoek – zien dat het veilig en haalbaar is om bloedonderzoek bij patiënten met nieuwe onbegrepen klachten in eerste instantie uit te stellen. Dit ondersteunt de op consensus gebaseerde aanbeveling uit de teruggetrokken NHG-Standaard Bloedonderzoek om bloedonderzoek bij onbegrepen klachten vier weken uit te stellen en het aantal tests te beperken. Die aanbeveling kan dus van kracht blijven. Maar we ontdekten meer. Simpelweg bloedonderzoek uitstellen is bijvoorbeeld niet genoeg. Het

uitstel zou deel moeten uitmaken van een beleid van 'watchful waiting' waarbij huisartsen hun patiënten met onbegrepen klachten expliciet instrueren om terug te komen na vier weken. Door de patiënt expliciet te instrueren terug te komen creëert de huisarts de mogelijkheid om het beloop van de klachten te monitoren. Immers, dat patiënten niet uit zichzelf terugkomen hoeft niet noodzakelijk te betekenen dat ze geen klachten meer hebben.¹² In follow-upconsulten kunnen huisarts en patiënt het aanvragen van bloedonderzoek heroverwegen en aandacht schenken aan het beloop van de klachten en de kwaliteit van leven van de patiënt. Over het algemeen was de kwaliteit van leven (gemeten met de RAND-36) in onze onderzoekspopulatie namelijk slecht, ook in vergelijking met een andere patiëntenpopulatie uit Nederlandse huisartspraktijken en op sommige terreinen zelfs in vergelijking met patiënten met een depressie.⁵ Bovendien verbeterde die kwaliteit van leven niet veel in de loop van de tijd. Door meer aandacht te besteden aan deze aspecten kunnen huisartsen beter maatwerk leveren in het begeleiden van patiënten met onbegrepen klachten in hun praktijk.

Literatuur

- 1 Melville DI. Descriptive clinical research and medically unexplained physical symptoms. *J Psychosom Res* 1987;31:359-65.
- 2 Peveler R, Kilkenny L, Kinmonth AL. Medically unexplained physical symptoms in primary care: A comparison of self-report screening questionnaires and clinical opinion. *J Psychosom Res* 1997;42:245-52.
- 3 Pilowsky I, Smith QP, Katsikitis M. Illness behaviour and general practice utilisation: A prospective study. *J Psychosom Res* 1987;31:177-83.
- 4 Dinant GJ, Van Wijk MAM, Janssens HJEM, Somford RG, De Jager CJ, Beusmans GHM, et al. NHG-standaard bloedonderzoek: Algemene principes en uitvoering in eigen beheer. *Huisarts Wet* 1994;37:202-11.
- 5 Koch H, Van Bokhoven MA, Ter Riet G, Van der Weijden T, Dinant GJ, Bindels PJ. Demographic characteristics and quality of life of patients with unexplained complaints: A descriptive study in general practice. *Qual Life Res* 2007;16:1483-9.
- 6 Kenter EG, Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Tiredness in Dutch family practice: Data on patients complaining of and/or diagnosed with 'tiredness'. *Fam Pract* 2003;20:434-40.
- 7 De Vries H, Fechter MM, Koehoorn J, Claessen FAP, De Haan M. Moeheid. *Huisarts Wet* 2002;45:27-31.
- 8 McDaniel SH, Campbell T, Seaburn D. Somatic fixation in patients and physicians: A biopsychosocial approach. *Family Systems Medicine* 1988;7:5-16.
- 9 Fink P. The use of hospitalizations by persistent somatizing patients. *Psychol Med* 1992;22:173-80.
- 10 Van Bokhoven MA, Koch H, Van der Weijden T, Grol RP, Bindels PJ, Dinant GJ. Blood test ordering for unexplained complaints in general practice: The VAMPIRE randomised clinical trial protocol [ISRCTN55755886]. *BMC Fam Pract* 2006;7:20.
- 11 Koch H, Van Bokhoven MA, Ter Riet G, Van Alphen-Jager JT, Van der Weijden T, Dinant GJ, et al. Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: What does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *Br J Gen Pract* 2009;59:e93-100.
- 12 Koch H. Blood test ordering for unexplained complaints in general practice: Results of the VAMPIRE study on diagnosis and prognosis. Amsterdam: AMC-UvA, 2008.