

# Laboratoriumonderzoek leidt tot minder cascade-effecten dan gedacht

Paul Houben, Trudy van der Weijden, Ron Winkens, Richard Grol

## Inleiding

Laboratoriumonderzoek is een belangrijk onderdeel van de dagelijkse praktijk.<sup>1</sup> Doordat de referentiewaarden voor laboratoriumonderzoeken statistisch worden berekend, komen afwijkende laboratoriumuitslagen vaak voor, zelfs bij een lage pretestkans.<sup>2</sup> Bij gezonde individuen die in het kader van een screeningsprogramma acht laboratoriumtests ondergingen, vond men bij 20,6% van de deelnemers minstens één afwijkende uitslag.<sup>3</sup> Soms leidt zo'n afwijkende laboratoriumuitslag tot een proces waarbij steeds meer onderzoek wordt aangevraagd en steeds meer verwijzingen volgen om de initiële afwijking te verklaren. Zo'n proces wordt in de literatuur het 'cascade-effect' genoemd.<sup>4-7</sup> Dit soort cascades heeft ongewenste gevolgen: ongerustheid bij de patiënt, risico's wanneer er invasieve procedures volgen en extra kosten.<sup>7</sup> In het algemeen luidt de aanbeveling daarom om bij een lage pretestkans op ziekte terughoudend te zijn met laboratoriumonderzoek, maar huisartsen houden zich daar lang niet altijd aan.<sup>8,9</sup> Hoe ernstig dat is, is niet duidelijk omdat men niet weet hoe vaak zulke cascades voorkomen en waardoor ze precies worden veroorzaakt. Beter begrip van die oorzaken kan bijdragen aan de discussie over

de optimale balans tussen over- en onderdiagnostiek.

Wij hebben onderzocht of, bij een lage pretestkans, cascadeprocessen na afwijkende laboratoriumuitslagen vaker voorkomen dan na normale laboratoriumuitslagen. We onderzochten ook welke pretestdeterminanten (reden om onderzoek aan te vragen, geschatte pretestkans op ziekte en voorlopige diagnose) en welke posttestdeterminanten (interpretatie van de uitslagen, geschatte posttestkans op ziekte en diagnose) het risico op het ontstaan van zo'n proces vergroten. Tot slot beschreven we de cascades die ontstonden.

## Methoden

Dit onderzoek maakte deel uit van een groter cohortonderzoek, waarvan de opzet beschreven is in het oktobernummer van *Huisarts & Wetenschap*.<sup>10</sup> De bij het deelonderzoek betrokken patiënten moesten aan drie criteria voldoen. Ten eerste: de huisarts schatte de pretestkans op ziekte laag in. Ten tweede: het onderzoek was aangevraagd om diagnostische redenen, dat wil zeggen om ziekte uit te sluiten of aan te tonen, of om de patiënt gerust te stellen, en niet voor bijvoorbeeld screening. Ten derde: één of meer test-

## Samenvatting

Houben PHH, Van der Weijden T, Winkens RAG, Grol RPTM. Laboratoriumonderzoek leidt tot minder cascade-effecten dan gedacht. *Huisarts Wet* 2010;53(12):662-6.

**Achtergrond** Afwijkende laboratoriumuitslagen bij een lage pretestkans op ziekte kunnen leiden tot cascades van verdere onderzoeken en verwijzingen. Zo'n cascade heeft ongewenste gevolgen: ongerustheid bij de patiënt, extra risico's bij invasieve procedures en extra kosten. Wij onderzochten wanneer zulke cascades optreden: hoe vaak gebeurt het, om welk soort cascade gaat het en welke factoren zijn daarop van invloed?

**Methodie** In een prospectief cohortonderzoek registreerden wij zes maanden lang vervolgonderzoek en verwijzingen van huisartsen bij 256 patiënten met normale ( $n = 129$ ) en met afwijkende ( $n = 127$ ) laboratoriumuitslagen. Vervolgens onderzochten wij in hoeverre dit beleid samenhangt met de reden om het onderzoek aan te vragen, de interpretatie van de uitslag en de pretest- en posttestkans op ziekte.

**Resultaten** De huisartsen vroegen vervolgonderzoek aan voor 22 (17,3%) patiënten met een afwijkende uitslag en voor 2 (1,6%) patiënten met een normale uitslag ( $p < 0,001$ ), en ze verwezen 12 (9,4%) patiënten met een afwijkende uitslag en 8 (6,2%) patiënten met een normale uitslag ( $p = 0,33$ ). Slechts bij

7 (5,5%) patiënten vroegen de huisartsen meer dan eenmaal vervolgonderzoek aan. De huisartsen kozen vaker voor verder onderzoek of verwijzing bij een afwijkende laboratoriumuitslag ( $p = 0,004$ ) en als ze de posttestkans op ziekte hoog inschatten ( $p = 0,001$ ).

**Conclusie** Cascades van onderzoek en verwijzing na een afwijkende laboratoriumuitslag komen slechts weinig voor. De bezorgdheid over dit medicaliserende effect van laboratoriumonderzoek lijkt daarom niet gerechtvaardigd.

Universiteit Maastricht, School CAPHRI, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 616, 6200 MD Maastricht: dr. P.H.H. Houben, dr. T. van der Weijden. Academisch Ziekenhuis Maastricht, RVE Transmurale zorg: dr. R.A.G. Winkens, huisarts. Radboud Universiteit Nijmegen, Scientific Institute for Quality of Health Care, Nijmegen: prof.dr. R.P.T.M. Grol.  
Correspondentie: trudy.vanderweijden@hag.unimaas.nl  
Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit artikel is eerder gepubliceerd als Houben PH, Van der Weijden T, Winkens RA, Grol RP. Cascade effects of laboratory testing are found to be rare in low disease probability situations: prospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2010;63:452-8. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

### Wat is bekend?

- ▶ Huisartsen vragen vaak laboratoriumonderzoek aan om ziekte uit te sluiten of om de patiënt gerust te stellen.
- ▶ De kans op een afwijkende uitslag is groot, zeker als er meerdere tests zijn aangevraagd.
- ▶ In de literatuur worden cascade-effecten beschreven na een afwijkende laboratoriumuitslag.

### Wat is nieuw?

- ▶ Cascades, waarbij steeds meer onderzoeken en verwijzingen volgen op een afwijkende laboratoriumuitslag, komen slechts weinig voor.
- ▶ Bezorgdheid over medicaliserende effecten van laboratoriumonderzoek lijkt op dit vlak niet gerechtvaardigd.

uitslagen waren afwijkend (groep 1). We matchten elke patiënt uit deze groep met een patiënt uit dezelfde leeftijdsgroep (per tien jaar) en van hetzelfde geslacht. Deze controlepatiënten voldeden aan de eerste twee criteria, maar hadden normale laboratoriumuitslagen (groep 2).

Na zes maanden vroegen we de huisartsen om gegevens over hun beleid tijdens deze follow-upperiode. Om hen niet te veel te belasten vroegen we voor maximaal vijf patiënten per arts informatie op uit het medisch dossier over diagnoses, eventueel extra aangevraagd onderzoek (laboratoriumonderzoeken, röntgenfoto's, functietests) en eventuele verwijzingen naar een specialist. Voor de analyse keken we alleen naar de onderzoeken en verwijzingen die verband hielden met de initiële aanvraag voor laboratoriumdiagnostiek. De diagnoses gaven we een ICPC-code en verdeelden we in twee groepen: niet-somatische ziekte (de ICPC-codes P (psychologisch), Z (sociaal) en A97 (geen ziekte)) tegenover alle andere diagnoses.

### Analyse

We telden in beide groepen hoe vaak de huisartsen extra onderzoek aanvroegen en hoe vaak ze verwezen naar een specialist. Met de chikwadraattoets gingen we na of de gevonden verschillen significant waren, en of er een relatie bestond tussen de pretest- en posttestoverwegingen enerzijds en het aantal onderzoeken en verwijzingen anderzijds. Tot slot beschreven we de cascades die optraden.

### Resultaten

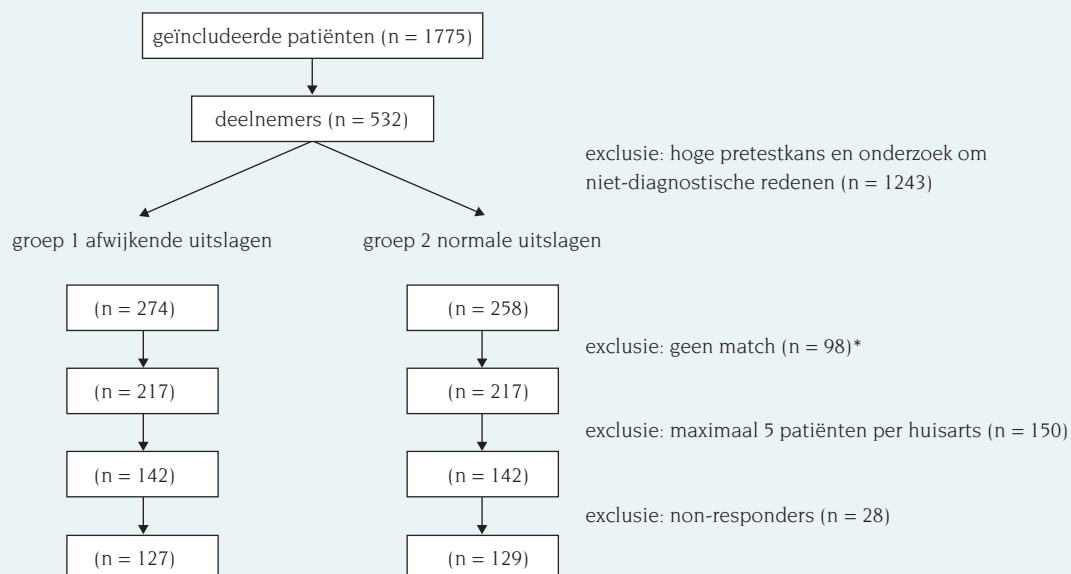
#### Huisartsen en patiënten

Bij aanvang deden 87 huisartsen mee aan het onderzoek, van wie er tijdens de follow-upperiode 8 uitvielen om diverse redenen. Van de huisartsen was 67% man, 34% ouder dan 50 jaar en werkte 54% full-time. Aan het eind van de zes maanden follow-up verkregen wij van de overgebleven 79 huisartsen de gegevens van 142 patiënten met een afwijkende uitslag (groep 1), en van 142 gematchte patiënten met een normale uitslag (groep 2). Van 28 patiënten waren de follow-upformulieren niet compleet ingevuld, zodat we uiteindelijk 127 patiënten met een afwijkende uitslag konden analyseren, en 129 patiënten met een normale uitslag (figuur 1). De twee groepen waren vergelijkbaar voor wat betreft leeftijd, geslacht en pretestoverwegingen van de huisarts (tabel 1).

#### Extra onderzoeken en verwijzingen

Figuur 2 laat zien welk beleid de huisartsen voerden in de zes maanden na de eerste laboratoriumuitslag. Voor 22 (17,3%) patiënten uit groep 1 en 2 (1,6%) patiënten uit groep 2 vroegen zij vervolgonderzoek aan ( $p < 0,001$ ). Zij verwezen 12 (9,4%) patiënten uit groep 1 en 8 (6,2%) patiënten uit groep 2 naar een specialist ( $p = 0,33$ ). Slechts 6 (4,7%) patiënten kregen meer dan één extra onderzoek of verwijzing, en 1 (0,8%) patiënt kreeg er meer dan twee.

**Figuur 1** De inclusie van patiënten in het onderzoek

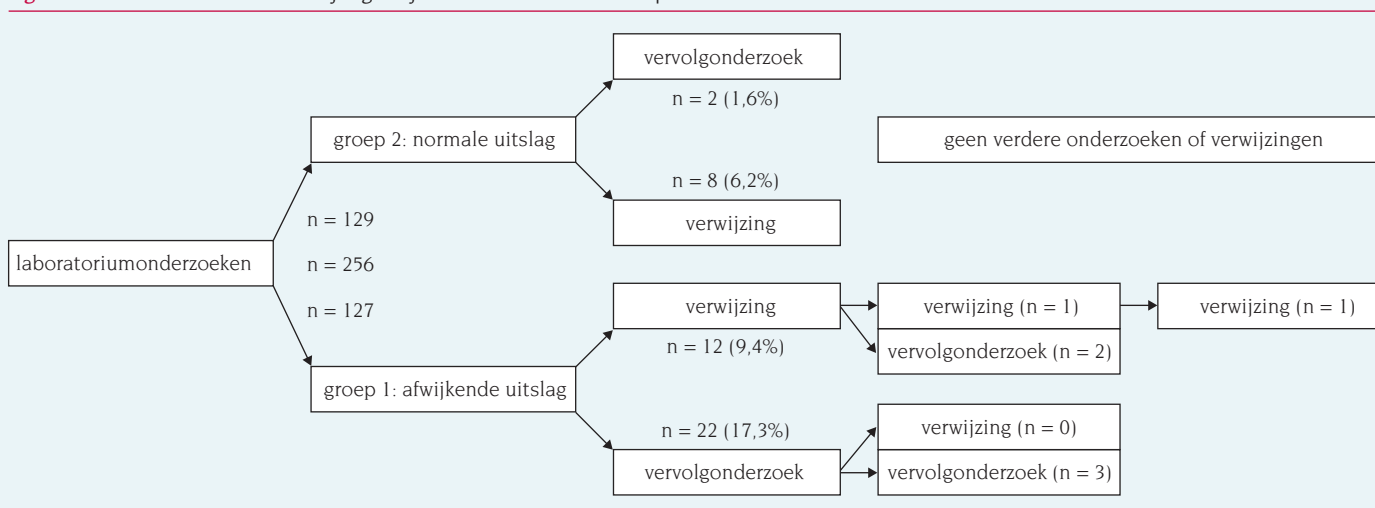


\* Voor relatief veel patiënten was er geen match omdat in groep 1 oudere patiënten en in groep 2 jongere patiënten oververtegenwoordigd waren.

**Tabel 1** Patiëntkenmerken en pretestoverwegingen

	Groep 1: afwijkende uitslagen	Groep 2: normale uitslagen	Chikwadraattoets
n	127	129	
Gemiddelde leeftijd (SD)	44,5 jaar (14,8)	44,4 jaar (15,5)	
Man	32%	33%	
Pretestoverwegingen:			p = 0,60
- ziekte uitsluiten	54%	51%	
- ziekte aantonen	2%	5%	
- patiënt geruststellen	44%	44%	
Pretestdiagnose:			p = 0,89
- niet-somatische ziekte	33%	32%	
- overige diagnoses	67%	68%	

**Figuur 2** Extra onderzoeken en verwijzingen tijdens zes maanden follow-up



**Tabel 2** Pretest- en posttestdeterminanten van extra onderzoeken en verwijzingen voor patiënten met een afwijkende uitslag

	Geen onderzoek/ verwijzing (n = 93)		Eén onderzoek/ verwijzing (n = 27)		Meer dan één onderzoek/ verwijzing (n = 7)		Totaal		Chikwadraattoets
<b>Pretestdeterminanten</b>									
Pretestoverwegingen:	p = 0,25								
- ziekte uitsluiten	45	48%	17	63%	6	86%	68	54%	
- ziekte aantonen	2	2%	1	4%	0	0%	3	2%	
- patiënt geruststellen	46	50%	9	33%	1	14%	56	44%	
Pretestdiagnose:	p = 0,96								
- niet-somatische ziekte	30	33%	9	35%	2	29%	41	33%	
- overige diagnoses	60	67%	17	65%	5	71%	82	67%	
<b>Posttestdeterminanten</b>									
Interpretatie van de uitslagen:	p = 0,004								
- normaal	69	77%	12	44%	2	29%	83	7%	
- mogelijk afwijkend	10	11%	8	30%	2	29%	20	16%	
- duidelijk afwijkend	11	12%	7	26%	3	43%	21	17%	
Geschatte posttestkans op ziekte:	p = 0,001								
- laag	75	82%	16	59%	2	29%	93	74%	
- hoog	16	18%	11	41%	5	71%	32	26%	
Posttestdiagnose:	p = 0,60								
- niet-somatische ziekte	37	42%	9	33%	2	29%	48	39%	
- overige diagnoses	51	58%	18	67%	5	71%	74	61%	

**Determinanten van de cascades**

Tabel 2 toont voor de patiënten met een afwijkende uitslag (groep 1) de determinanten die het risico op aanvullend onderzoek en/of verwijzing verhoogden (de totalen wisselen licht per determinant omdat de huisartsen soms de betreffende vraag niet hadden ingevuld). Als de huisartsen het initiële onderzoek hadden aangevraagd om de patiënt gerust te stellen, volgde minder vaak extra onderzoek

of verwijzing. Deze relatie was echter niet significant (p = 0,25). Ook de pretest- of posttestdiagnose hadden geen van beide significante invloed op het aantal onderzoeken en verwijzingen. De huisartsen interpreteerden 67% van de afwijkende uitslagen in groep 1 als normaal, en schatten de posttestkans op ziekte in 74% van de gevallen laag in. Ze vroegen significant minder onderzoek aan en verwezen significant minder vaak als ze de afwijkende uit-

slagen als normaal interpreteerden ( $p = 0,004$ ) of wanneer ze de posttestkans op ziekte laag achtten ( $p = 0,001$ ).

### Beschrijving van de cascades

Van de 7 patiënten die meer dan één onderzoek en/of verwijzing kregen, hadden er 3 (2,4%) een flink afwijkende laboratoriumuitslag en 4 (3,1%) een licht afwijkende uitslag. Voor de eerstgenoemde groep vroegen de huisartsen direct meer onderzoek aan of ze verwezen de patiënt direct (casus 1-3). In de groep met een licht afwijkende uitslag kreeg één patiënt enkele maanden nadien een extra onderzoek en een verwijzing (casus 4), wilde één patiënt verwezen worden naar een reumatoloog (casus 5) en kreeg één patiënt een ecg voor de initiële klachten en een buikecho vanwege een te hoog ALAT (casus 6). Van de vierde patiënt in deze groep (casus 7) dacht de huisarts dat deze hyperventileerde. De patiënt werd naar drie verschillende specialisten verwezen, verdere afwijkingen werden niet gevonden.

#### Casus 1 (man, 72)

De initiële diagnose was 'thoracale pijn/infectie longen', de patiënt had een verlaagde nierfunctie en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek aan om ziekte uit te sluiten. Afwijkend waren BSE 100 mm/uur (1-12), creatinine 139 mmol/l (55-123) en Hb 7,7 mmol/l (8,5-11,0), het bloed was licht hemolytisch en macrocytair. De huisarts interpreteerde de uitslagen als afwijkend en schatte de posttestkans op ziekte hoog in. Ze stelde de posttestdiagnose 'longziekte' en ze vroeg meer onderzoeken aan. De patiënt kreeg een behandeling met antibiotica en later vroeg de huisarts ter controle opnieuw laboratoriumonderzoek aan. De uitslagen waren verbeterd.

#### Casus 2 (vrouw, 39)

De initiële diagnose was 'hyperventilatie', de patiënt had hypothyreoïdie en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek en een ecg aan om ziekte uit te sluiten. Afwijkend waren creatinine 96 mmol/l (55-95) en TSH 17,68 mU/l (0,4-5,5). Ook het ecg was afwijkend. De huisarts interpreteerde de uitslagen als afwijkend en schatte de posttestkans op ziekte hoog in. Hij stelde de posttestdiagnose 'hyperventilatie/stress en slecht ingestelde hypothyreoïdie' en verwees de patiënt onmiddellijk naar een cardioloog (die geen afwijkingen vond). Vijf maanden later verwees de huisarts de patiënt naar een endocrinoloog.

#### Casus 3 (vrouw, 72)

De initiële diagnose was 'zwakte door virale infectie', de patiënt had thalassemie en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek aan om ziekte uit te sluiten. Afwijkend waren ALAT 59 U/l ( $< 40$ ), BSE 42 mm/uur (1-20), Hb 6,8 mmol/l (7,5-10,0), MCV 71,4 fl (80-100), toxische granulatie en atypische lymfocyten. De huisarts interpreteerde de uitslagen als afwijkend en schatte de posttestkans op ziekte hoog in. Hij stelde de diagnose 'infectie of maligniteit' en vroeg meer laboratoriumonderzoek aan, een thoraxfoto en een echo van het abdomen. Uit het onderzoek bleek een vitamine-B<sub>12</sub>-tekort, de x-thorax was normaal, de echo liet cholelithiasis zien. De patiënt kreeg B<sub>12</sub>-suppletie, en later vroeg de huisarts ter controle opnieuw laboratoriumonderzoek aan. De resultaten waren verbeterd.

#### Casus 4 (man, 72)

De initiële diagnose was 'functionele klachten/maligniteit' en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek aan om ziekte uit te sluiten. Afwijkend was BSE 16 mm/uur (1-15). De huisarts interpreteerde de uitslagen als normaal, schatte de posttestkans op ziekte laag in stelde de diagnose 'functionele klachten/hoge leeftijd'. Vier maanden later had de patiënt last van hartkloppingen en verwees de huisarts hem daarvoor naar een cardioloog. Zes weken nadien vond de huisarts een vergrote lymfeklier en vroeg hij daarvoor laboratoriumonderzoek aan.

#### Casus 5 (vrouw, 43)

De initiële diagnose was 'moe/mononucleosis infectiosa/depressie' en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek aan om de patiënt gerust te stellen. Afwijkend waren BSE 13 mm/uur (0-8) en Hb 7,4 mmol/l (7,8-10,1). De huisarts interpreteerde de uitslagen als afwijkend, schatte de posttestkans op ziekte hoog in en stelde de diagnose 'anemie/gewrichtsklachten'. Omdat de patiënte naar een reumatoloog wilde, verwees de huisarts haar. Zes maanden later vroeg de huisarts ter controle opnieuw laboratoriumonderzoek aan.

#### Casus 6 (man, 35)

De initiële diagnose was 'moeheid' en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek aan om ziekte uit te sluiten. Afwijkend was ALAT 46 U/l (0-45). De huisarts interpreteerde de uitslagen als mogelijk afwijkend, schatte de posttestkans op ziekte hoog in en stelde de diagnose 'moeheid/lichte leverfunctieafwijking'. Omdat de patiënt ook last van hartkloppingen had, liet de huisarts een 24-uurs ecg doen. Het ecg bleek normaal en de huisarts vroeg een echo abdomen aan voor het afwijkende ALAT. Op de echo waren geen afwijkingen zichtbaar.

#### Casus 7 (man, 42)

De initiële diagnose was 'hyperventilatie' en de huisarts vroeg laboratoriumonderzoek aan om ziekte uit te sluiten. Afwijkend waren glucose 7,0 mmol/l, BSE 28 mm/uur (0-8), Hb 8,5 mmol/l (8,7-11,0). De huisarts interpreteerde de uitslagen als mogelijk afwijkend, schatte de posttestkans op ziekte laag in, stelde de diagnose 'verstoorde glucosetolerantie/hyperventilatie' en verwees de patiënt naar een longarts. Diens bevindingen waren normaal. Twee maanden later traden de klachten weer op en werd de patiënt verwezen naar een cardioloog, die evenmin afwijkingen vond. Een maand later verwees de huisarts de patiënt naar een kno-arts, omdat hij last had van duizeligheid. Ook de kno-arts vond geen afwijkingen.

### Discussie

Voor zover wij weten is ons onderzoek een van de eerste waarin het ontstaan van cascades – meer dan één vervolgonderzoek of verwijzing na een afwijkende laboratoriumuitslag – prospectief is onderzocht. Over het algemeen waren de huisartsen in ons onderzoek terughoudend in hun beleid, zelfs bij afwijkende laboratoriumuitslagen. Wij vonden dan ook slechts weinig cascadeprocessen: van de patiënten met een licht afwijkende uitslag kreeg niet meer dan 3,1% (casus 4-7) meer dan één vervolgonderzoek of verwijzing.



Foto: Shutterstock/Yenyu Shiif

Op een aantal punten is kritiek mogelijk op onze onderzoeksopzet. Ten eerste traden er weinig cascade-effecten op, en in de groep patiënten met normale laboratoriumuitslagen zelfs helemaal geen. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de resultaten, en het zal dan ook nodig zijn deze te valideren in onderzoek met meer patiënten.

Een tweede punt is dat wij patiënten met ICPC-codes voor 'angst voor een ernstige ziekte' niet hebben opgenomen in de categorie 'niet-somatische ziekte', wat feitelijk netter zou zijn geweest. Onze onderzoekspopulatie telde echter slechts twee patiënten met een dergelijke ICPC-code, dus het zou de resultaten niet beïnvloed hebben.

Een derde punt is dat de externe generaliseerbaarheid van de uitkomsten naar andere landen mogelijk gering is. Nederlandse huisartsen vragen over het algemeen veel minder onderzoek aan dan huisartsen in andere landen,<sup>1</sup> wellicht omdat zij anders omgaan met onzekerheid, bijvoorbeeld omdat zij minder bang zijn voor schadeclaims. In landen waar huisartsen vaker onderzoek aanvragen, komen wellicht ook meer cascadeprocessen voor. Een laatste punt is dat de informatie die wij verzamelden beperkt bleef tot het handelen van de huisarts. De door specialisten aangevraagde vervolgonderzoeken bleven buiten ons blikveld. Toekomstig onderzoek naar cascadeprocessen zou ook het handelen in de tweede lijn erbij kunnen betrekken.

Een sterk punt van ons onderzoek is de prospectieve opzet: de huisartsen includeerden de patiënten opeenvolgend en vulden de vragenlijsten in zowel op het moment dat ze de onderzoeken aanvroegen als op het moment dat ze de uitslagen interpreteerden. De gegevens over de follow-up waren afkomstig uit het medisch dossier van de huisarts.

Wij kozen voor laboratoriumdiagnostiek als mogelijk startpunt van cascadeprocessen omdat huisartsen veel laboratoriumdiag-

nostiek aanvragen. Andere onderzoeken, bijvoorbeeld beeldvormend onderzoek van de lumbale wervelkolom, zijn moeilijker te interpreteren en leveren vaker misleidende resultaten op.<sup>11</sup> Als voorbeeld noemen wij een RCT naar beeldvormend onderzoek van de wervelkolom bij laagrisicopatiënten, waarin bleek dat patiënten na een MRI twee keer zo vaak werden geopereerd als na een röntgenfoto, zonder dat het uiteindelijke resultaat in beide groepen verschilde.<sup>12</sup> Cascade-effecten treden dus waarschijnlijk ook op na andere diagnostische tests.

Concluderend: bij een lage pretestkans op ziekte lijken Nederlandse huisartsen voorzichtig te zijn met het interpreteren van afwijkende uitslagen. De interpretatie die de huisartsen gaven aan een afwijkende uitslag hing significant samen met hun verdere beleid. Het is daarom belangrijk om meer te weten over de wijze waarop huisartsen laboratoriumuitslagen interpreteren, en over hun overwegingen daarbij. De huisartsen in ons onderzoek vroegen bij een afwijkende uitslag meestal geen extra onderzoek aan en verwezen niet naar een specialist. De bezorgdheid over dit medicaliserende effect van laboratoriumonderzoek lijkt daarom niet gerechtvaardigd.

#### Literatuur

- 1 Leurquin P, Van Casteren V, De Maeseneer J. Use of blood tests in general practice. A collaborative study in eight European countries. Eurosentinel Study Group. *Br J Gen Pract* 1995;45:21-5.
- 2 Mold JW, Aspy CB, Lawler FH. Outcomes of an insurance company-sponsored multichannel chemistry screening initiative. *J Fam Pract* 1998;47:110-7.
- 3 Phillips WR, Thompson DJ. Multi-channel laboratory testing and the unexpected abnormal result: A statistical myth corrected. *N Z Med J* 1981;94:462-4.
- 4 Brigden ML, Heathcote JC. Problems in interpreting laboratory tests. What do unexpected results mean? *Postgrad Med* 2000;107:145-6, 51-2, 55-8 passim.
- 5 Vafiadis P. The dilemma of the unexpected result. *Aust Fam Physician* 1996;25:971-3.
- 6 Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 1986;314:512-4.
- 7 Deyo RA. Cascade effects of medical technology. *Annu Rev Public Health* 2002;23:23-44.
- 8 Verstappen WH, Van der Weijden T, Sijbrandij J, Smeele I, Hermsen J, Grimshaw J, et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians: A randomized trial. *JAMA* 2003;289:2407-12.
- 9 Winkens RAG, Dinant GJ. Evidence base of clinical diagnosis: Rational, cost effective use of investigations in clinical practice. *BMJ* 2002;324:783.
- 10 Houben PHH, Van der Weijden T, Winkens B, Vossen RC, Naus AJ, Winkens RAG, et al. Redenen om laboratoriumdiagnostiek aan te vragen en interpretatie van de uitslagen. *Huisarts Wet* 2010;53:524-8.
- 11 Kendrick D, Fielding K, Bentley E, Kerslake R, Miller P, Pringle M. Radiography of the lumbar spine in primary care patients with low back pain. Randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:400-5.
- 12 Jarvik JG, Hollingworth W, Martin B, Emerson SS, Gray DT, Overman S, et al. Rapid magnetic resonance imaging vs radiographs for patients with low back pain. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2810-8.