

De meerwaarde van de CRP-test bij kinderen met appendicitis

Guus Blok, Marjolein Berger, Eelke Nikkels, Johan van der Lei, Gea Holtman

Op basis van alleen het klinische beeld is appendicitis bij kinderen moeilijk te herkennen. Vaak laten huisartsen daarom het C-reactief proteïne (CRP) bepalen, ook al adviseert de NHG-Standaard dit niet te doen. Dit retrospectieve cohortonderzoek laat zien dat die bepaling in bepaalde gevallen toch zinvol kan zijn. De CRP-test kan een appendicitis niet uitsluiten, maar heeft wel toegevoegde waarde bij diagnostische onzekerheid. Als de klinische kans op appendicitis al heel groot of juist heel klein is, voegt de test weinig toe.

Appendicitis is in een vroeg stadium vaak moeilijk te herkennen bij kinderen met acute buikpijn en de voorspellende waarde van individuele klinische kenmerken is beperkt. Voor de huisarts is het dan ook een uitdaging om op basis van alleen anamnese en lichamelijk onderzoek te bepalen welk kind met buikpijn verwezen moet worden. Veel huisartsen doen daarom bij kinderen met acute buikpijn een *point-of-care test* (POCT) op C-reactief proteïne (CRP), ook al beveelt de NHG-Standaard dat niet aan omdat de test geen duidelijke diagnostische waarde heeft. In de tweede lijn wordt het CRP bij een vermoeden van appendicitis wél routinematig bepaald. In die setting heeft de test bij een afkapwaarde van ≥ 10 mg/L een sensitiviteit van 62-85% en een specificiteit van 59-94%.¹

We onderzochten de testkarakteristieken van CRP voor appendicitis bij kinderen in de eerste lijn, en de toegevoegde waarde van CRP boven op anamnese en lichamelijk onderzoek zoals de huisarts die nu al doet.

METHODE

In dit retrospectieve cohortonderzoek includeerden we kinderen van 4-18 jaar die tussen november 2010 en 2016 bij de huisarts kwamen met acute buikpijn (≤ 7 dagen) en bij wie een CRP was bepaald. De gegevens kwamen uit de IPCI-database, waarin gepseudonimiseerde gegevens zijn verzameld van 1,5 miljoen patiënten in 600 huisartsenpraktijken over heel Nederland. In de geïncludeerde

dossiers (uit 368 praktijken) keken we naar de klinische voorspellers van appendicitis die genoemd worden in 7 bekende predictieregels uit de tweede lijn.² Na correctie voor ontbrekende waarden konden we deze voorspellers in ons model uiteindelijk combineren tot 7 klinische kenmerken die bij $> 50\%$ van de kinderen genoteerd stonden: mannelijk geslacht, misselijkheid/braken, temperatuur $\geq 37,3$ °C, abnormale peristaltiek, klachtenduur (< 24 uur, 24-48 uur, > 48 uur), peritoneale irritatie en drukpijn rechteronderbuik. Voor details verwijzen we naar de oorspronkelijke publicatie.

We bepaalden de prevalentie van appendicitis in onze populatie en we berekenden onder andere de sensitiviteit, specificiteit en positief en negatief voorspellende waarde (PPV en NPV) van de CRP-test bij een reeks afkapwaarden van ≥ 6 tot ≥ 100 mg/L (≥ 5 mg/L konden we niet gebruiken, omdat uitslagen ≤ 5 mg/L genoteerd waren als 5 mg/L).

De toegevoegde waarde van de CRP-test bepaalden we via een besliscurveanalyse van 2 logistische regressiemodellen die appendicitis als uitkomst hadden. Het basismodel bevatte de 7 klinische kenmerken, het vergelijkingsmodel bevatte de 7 kenmerken plus de CRP-uitslag. Van beide modellen vergeleken we de *area under the (receiver operating) curve* (AUC).

RESULTATEN

We includeerden 1076 kinderen met acute buikpijn en een CRP-test. Van deze kinderen hadden er 70 appendicitis (prevalentie 6,5%; 13 kinderen hadden een geperfoereerde appendix). De prevalentie van appendicitis was hoger bij jongens (10,2%) dan bij meisjes (3,7%). De kinderen met appendicitis hadden een hoger CRP dan

Dit artikel is een praktijkgerichte bewerking van Blok CG, Nikkels ED, Van der Lei J, Berger MY, Holtman GA. Added value of CRP to clinical features when assessing appendicitis in children. Eur J Gen Pract 2022;28:95-101. Publicatie gebeurt met toestemming.

WAT IS BEKEND?

- Appendicitis bij kinderen met buikpijn is lastig te herkennen; tweedelijns beslisregels gaan uit van grofweg 7 klinische kenmerken plus een CRP-test.
- De NHG-Standaard raadt gebruik van de CRP-test voor de diagnostiek van appendicitis af.
- De diagnostische waarde van de CRP-test bij kinderen met buikpijn en een vermoeden van appendicitis is alleen onderzocht in de tweede lijn, niet in de huisartsenpraktijk.

WAT IS NIEUW?

- Bij twijfel over de diagnose 'appendicitis' kan de CRP-test een zinvolle aanvulling zijn op de klinische kenmerken bij anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Bij een langere klachtenduur maakt een lage CRP-waarde appendicitis onwaarschijnlijker.
- Bij sterke of juist geringe aanwijzingen voor appendicitis heeft een CRP-test geen zin.

de kinderen zonder appendicitis: mediaan 42 mg/L versus 5 mg/L. De kinderen met een perforatie hadden allemaal een CRP > 20 mg/L.

De [infographic] geeft een overzicht van de testkarakteristieken. Bij een afkapwaarde ≥ 10 mg/L had de CRP-test een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 77%. Bij hogere afkapwaarden daalde de sensitiviteit (percentage terecht-positieven) flink en steeg de specificiteit (percentage terecht-negatieven). De klachtenduur had flinke invloed op de sensitiviteit:

deze steeg van 67% bij < 24 uur naar 91% bij 24-48 uur, tot zelfs 100% bij > 48 uur. Dit laatste getal verdient nuancering: het 95%-betrouwbaarheidsinterval bedroeg 89 tot 100% dus ook bij een CRP < 10 mg/L bij klachten > 48 uur is appendicitis niet geheel uitgesloten. Op de specificiteit van de CRP-test had de klachtenduur minder invloed, deze was 77% bij < 24 uur, 73% bij 24-48 uur en 75% bij > 48 uur.

Volgens ons basismodel (dus zonder CRP-test) was de kans op appendicitis 0,2% wanneer alle klinische kenmerken van appendicitis afwezig waren en 70% wanneer alle klinische kenmerken aanwezig waren. Bij een kind zonder klinische kenmerken zou een CRP-waarde van 100 mg/L de kans op appendicitis verhogen van 0,2 tot 1,3%. Andersom zou een CRP-waarde van 0 mg/L bij een kind met alle klinische kenmerken de kans op appendicitis verlagen van 70 tot 41%. De AUC van ons basismodel met 7 klinische kenmerken was 0,82, met de CRP-test erbij steeg dat significant naar 0,88 ($p < 0,001$). De besliscurveanalyse laat zien dat toevoeging van CRP aan het basismodel bij alle verwijdsrempels netto toegevoegde waarde had.

BESCHOUWING

Ons retrospectieve cohortonderzoek wijst uit dat een CRP-test in de huisartsenpraktijk, gevoegd bij de klinische kenmerken van appendicitis, toegevoegde waarde heeft bij kinderen met acute buikpijn. Bij een afkappunt ≥ 10 mg/L was de sensitiviteit van de test 87% en de specificiteit 77%. Bij kinderen die al > 48 uur klachten hadden naderde de sensitiviteit zelfs de 100%. Verder hadden alle kinderen met een perforatie een CRP > 20 mg/L.

Sensitiviteit en specificiteit in de eerste lijn

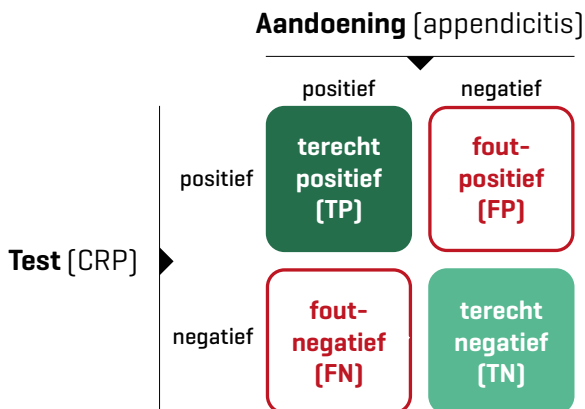
We vonden in de literatuur geen ander onderzoek naar de diagnostische waarde van de CRP-test voor appendicitis in de eerste lijn en de NHG-Standaard adviseert ertegen. Daarom is het opvallend dat we een cohort konden selecteren van kinderen bij wie de huisarts desondanks het CRP had bepaald. De sensitiviteit die wij vonden was aan de hoge kant vergeleken met de tweede lijn (87% versus 62-85%), de specificiteit was vergelijkbaar (77% versus 59-94%).^{1,3,4} De hoge sensitiviteit wanneer de klachten > 48 uur bestaan, past bij eerdere bevindingen in de tweede lijn.⁵ Wanneer de klachten nog maar kort bestaan, moet een laag CRP natuurlijk voorzichtig worden geïnterpreteerd.



Een CRP-test kan bij klinische onzekerheid bij een kind met acute buikpijn toegevoegde waarde hebben in aanvulling op de klinische kenmerken.

Infographic

Testkarakteristieken van CRP voor appendicitis bij kinderen met acute buikpijn.

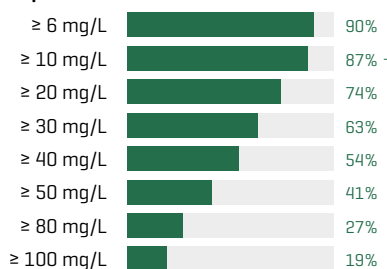


$$\frac{TP}{TP + FN}$$

Sensitiviteit

De kans dat een persoon die de **aandoening heeft** een **positieve testuitslag** heeft

CRP afkapwaarde



Bij een lage afkapwaarde van 10 mg/L zouden 13% van de gevallen gemist zijn. Maar wanneer de klachten al langer dan 48 uur bestonden liep de sensitiviteit op naar 1.00, waardoor bij een CRP < 10 mg/L de kans op een fout-negatieve uitslag erg laag is.

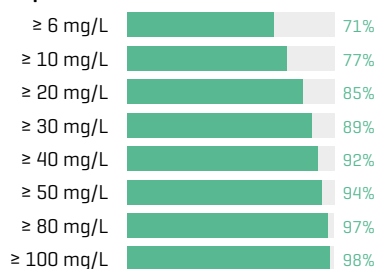


$$\frac{TN}{FP + TN}$$

Specificiteit

De kans dat een persoon die de **aandoening niet heeft** een **negatieve testuitslag** heeft

CRP afkapwaarde

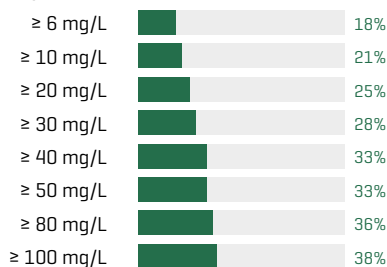


$$\frac{TP}{FP + TP}$$

Positief voorspellende waarde [PPV]

De kans dat een persoon met een **positieve testuitslag** de **aandoening daadwerkelijk heeft**

CRP afkapwaarde

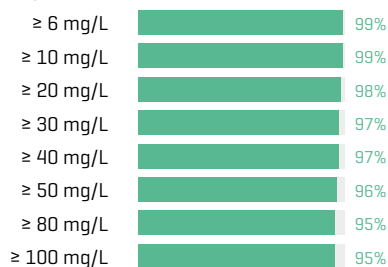


$$\frac{TN}{FN + TN}$$

Negatief voorspellende waarde [NPV]

De kans dat een persoon met een **negatieve testuitslag** de **aandoening inderdaad niet heeft**

CRP afkapwaarde



BESLISCURVEANALYSE

Besliscurveanalyse is een methode om meerdere voorspellingsmodellen te vergelijken, uitgaand van het idee dat terecht-positieve en fout-positieve verwijzingen tegen elkaar opwegen. De ene huisarts zal bijvoorbeeld bereid zijn om 10 kinderen te verwijzen om 1 kind met appendicitis te vinden (verwijsdrempel 0,1), de andere huisarts slechts 5 (verwijsdrempel 0,2). De besliscurveanalyse geeft aan welk voorspellingsmodel het meeste voordeel oplevert bij verschillende verwijsdrempels.

Toegevoegde waarde

De toegevoegde waarde van de CRP-test boven op anamnese en lichamelijk onderzoek is nog niet eerder onderzocht, ook niet in de tweede lijn. Toch wordt de test gebruikt in klinische beslisregels in de tweede lijn, zoals de AIR-score.⁶ Ons onderzoek is het eerste dat laat zien dat de CRP-test ook meerwaarde heeft in de huisartsenpraktijk. De besliscurves wijzen erop dat het toevoegen van CRP voordeel biedt, zowel voor artsen die al bij een relatief lage kans op appendicitis willen verwijzen (om gemiste appendicitis te vermijden) als voor artsen die pas bij een hogere kans willen verwijzen (om onnodige verwijzingen te vermijden).⁷

Beperkingen van het onderzoek

Bij onderzoek in registratiedata kunnen verschillende vormen van bias optreden: informatiebias wanneer de codeurs de uiteindelijke diagnose kennen; verificatiebias wanneer verschillende referentiestandaarden zijn gebruikt.⁸ We hebben dit zoveel mogelijk ondervangen door gestandaardiseerde codeerprocedures en door de diagnoses te laten controleren door een panel van deskundigen.

Een andere beperking is het grote aantal ontbrekende waarden in de registratie. Dit hebben we gedeeltelijk ondervangen met multiële imputatie, maar we konden slechts 7 van de 15 klinische voorspellers van appendicitis in ons model opnemen. Het is niet uit te sluiten dat ons model met meer klinische voorspellers erin beter zou zijn geworden, en dat de toegevoegde waarde van CRP dus lager zou zijn geweest. Een laatste beperking is dat het vaak moeilijk is om de juiste populatie te selecteren. Dat hebben we ondervangen door naast een geautomatiseerde zoekstrategie ook de vrije tekst van de consulten te lezen. In ons cohort had 6,5% van de kinderen appendicitis, terwijl we eerder, in een vergelijkbaar cohort maar zonder CRP-test, 5,1% hadden gevonden.⁹ Onze resultaten zijn dus vooral generaliseerbaar naar kinderen met een licht verhoogde kans op appendicitis, bij wie de huisarts onzeker is over de diagnose en daarom een CRP-test overweegt.

Klinische toepasbaarheid

Wanneer de huisarts een kind met acute buikpijn ziet en onzeker is over de diagnose, kan een CRP-test toegevoegde waarde hebben in aanvulling op de klinische kenmerken. De CRP-test heeft alleen meerwaarde bij klinische onzekerheid: wanneer het vermoeden van appendicitis al heel sterk of juist heel gering is, voegt de test weinig toe. Bij geen enkele afkapwaarde van de test is een appendicitis helemaal veilig uit te sluiten. Bij een CRP < 10 mg/L wordt 13% van de kinderen met appendicitis gemist, al worden kinderen met geperforeerde appendicitis wel allemaal herkend. Aan de andere kant wordt ook bij een CRP ≥ 80 mg/L nog 3% van alle kinderen zonder appendicitis verwezen.

Een klinische beslisregel helpt mogelijk om te bepalen of een CRP-test al dan niet geïndiceerd is. In een impactonderzoek zal vervolgens moeten blijken of zo'n beslisregel daadwerkelijk de diagnostiek van de huisarts bij kinderen met acute buikpijn verbetert. ■

LITERATUUR

1. Shogilev D, Duus N, Odom S, Shapiro N. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med* 2014;15:859-71.
2. Craig S, Dalton S. Diagnosing appendicitis: What works, what does not and where to go from here? *J Paediatr Child Health* 2016;52:168-73
3. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91:28-37.
4. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg* 2013;100:322-9.
5. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2005;23:449-53.
6. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: A tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg* 2008;32:1843-49.
7. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making* 2006;26:565-74.
8. Oostenbrink R, Moons KG, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE. Diagnostic research on routine care data: Prospects and problems. *J Clin Epidemiol* 2003;56:501-6.
9. Blok GC, Veenstra LM, Van der Lei J, Berger MY, Holtman GA. Appendicitis in children with acute abdominal pain in primary care, a retrospective cohort study. *Fam Pract* 2021;38:758-65.

Blok CG, Nikkels ED, Van der Lei J, Berger MY, Holtman GA. De meerwaarde van de CRP-test bij kinderen met appendicitis. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2214-y. UMCG, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Groningen: C.G.H. Blok, huisarts in Harlingen: cghblok@outlook.com; prof. dr. M.Y. Berger, huisarts, hoogleraar huisartsgeneeskunde; E.D. Nikkels, arts; dr. G.A. Holtman, klinisch epidemioloog. Erasmus MC, Rotterdam: prof. dr. J. van der Lei, hoogleraar medische informatica. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.