

De waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, BSE en CRP voor de diagnose pneumonie bij acute lage-luchtweginfecties

Rogier Hopstaken, Jean Muris, André Knottnerus, Arnold Kester, Paula Rinkens, Geert-Jan Dinant

Samenvatting

Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA, Kester ADM, Rinkens PELM, Dinant GJ. De waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, BSE en CRP voor de diagnose pneumonie bij acute lage-luchtweginfecties. *Huisarts Wet* 2004;47(1):9-15.

Doel Bepalen van de diagnostische waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, bezinking (BSE) en C-reactief proteïne (CRP) voor pneumonie; opstellen van een predictieregel om de aanwezigheid van pneumonie te kunnen schatten en het vaststellen van een laagrisicogroep die geen antibiotische behandeling nodig heeft.

Method Vijfentwintig huisartsen in Zuid-Nederland registreerden klinische informatie en de diagnose van 246 volwassen patiënten die met een LLWI op het spreekuur kwamen. Bloedmonsters voor BSE en CRP werden afgenomen en thoraxfoto's (referentiestandaard) werden vervaardigd.

Resultaten Droge hoest, diarree en temperatuur van ≥ 38 °C waren onafhankelijke en statistisch significante voorspellers van pneumonie. Demping bij percussie, crepitaties bij auscultatie en de klinische diagnose pneumonie door de huisarts hadden geen voorspellende waarde. BSE en CRP hadden hogere diagnostische odds-ratio's dan elk gegeven uit anamnese en lichamelijk onderzoek. Het toevoegen van CRP aan het klinische predictiemodel leidde tot een significant hogere kans op een correcte diagnose.

Conclusie De meeste traditionele ziekteverschijnselen van pneumonie en de klinische diagnose van de huisarts waren niet voorspellend voor pneumonie. Droge hoest, diarree, temperatuur ≥ 38 °C, verhoogde BSE en CRP waren dit wel.

Universiteit Maastricht, Care and Public Health Research Institute (Caphri), Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde, Postbus 616, 6200 MD Maastricht: drs. R.M. Hopstaken, dr. J.W.M. Muris, prof.dr. J.A. Knottnerus, prof.dr. G.J. Dinant, huisartsen; P.E.L.M. Rinkens, onderzoeksassistent; Capaciteitsgroep Methodologie en Statistiek: dr. A.D.M. Kester, statisticus. Correspondentie: Rogier.Hopstaken@HAG.unimaas.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel verscheen eerder als 'Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection' (*Br J Gen Pract* 2003;53:358-64). Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Inleiding

De belangrijkste diagnostische uitdaging van huisartsen bij patiënten met een acute lage-luchtweginfectie (LLWI) is de juiste patiënt te selecteren voor antibiotische behandeling. In tegenstelling tot acute bronchitis, waarbij antibiotica zelden nodig zijn,^{1,2} wordt het bij pneumonie als een kunstfout beschouwd om de patiënt antibiotica te onthouden. Het zou daarom voor de huisarts bijzonder nuttig zijn tijdens een consult te beschikken over diagnostische middelen om pneumonie van andere lage luchtweginfecties te onderscheiden zonder de patiënt te moeten verwijzen voor aanvullend bloedonderzoek of longfoto.³ Eerstelijns diagnostisch onderzoek hiernaar is echter nauwelijks voorhanden. Klassieke verschijnselen van pneumonie verkregen uit ziekenhuisonderzoeken zijn van beperkte waarde voor de dagelijkse huisartsenpraktijk omdat de ziekte daar minder ernstig en de incidentie van pneumonie veel lager is, waardoor de diagnostische waarde van een ziekteverschijnsel voor pneumonie ook lager zal zijn. Bepaling van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE) en C-reactief proteïne (CRP) is mogelijk van aanvullende waarde voor het diagnosticeren van pneumonie.⁴⁻⁶ Wij onderzochten de diagnostische waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, BSE en CRP voor pneumonie bij volwassen patiënten die met een LLWI bij de huisarts komen. Vervolgens stelden wij een predictieregel op waarmee de kans op pneumonie kan worden berekend en waaruit een groep patiënten kan worden afgeleid met een laag risico op pneumonie.

Methoden

Patiënten en procedures

Patiënten in Zuid-Nederland die bij de huisarts kwamen met klachten van een LLWI, konden aan het onderzoek deelnemen. De inclusiecriteria zijn weergegeven in *tabel 1*. Exlusiecriteria waren: zwangerschap; het geven van borstvoeding; overgevoeligheid voor penicilline of macroliden in de voorgeschiedenis; behandeling met ergotamine en/of terfenadine gedurende de onderzoeksperiode; andere ernstige klinisch relevante ziekten en een ziekenhuisopname voor luchtwegklachten gedurende de voorafgaande vier weken. Enkele van de exlusiecriteria hadden betrekking op een geneesmiddelenonderzoek dat parallel aan het diagnostisch onderzoek werd uitgevoerd.⁷

De huisartsen registreerden een uitgebreide anamnese en bevindingen van lichamelijk onderzoek en stelden de klinische diagno-

se pneumonie of acute bronchitis. Zij verrichtten en interpreteerden de diagnostische tests (anamnese en lichamelijk onderzoek) op de voor hen gebruikelijke wijze en werden dus niet speciaal voor het onderzoek getraind waardoor de onderzoeksresultaten goed naar de dagelijkse huisartsenpraktijk generaliseerd konden worden. Vervolgens werden veneuze bloedmonsters voor CRP en BSE afgenomen en volgens standaardprocedures geanalyseerd.⁸

Referentiestandaard

Van iedere patiënt werden thoraxfoto's (lateraal en voor-achterwaarts) gemaakt. Dit gebeurde op de derde onderzoeksdag om er zeker van te zijn dat ook recente infiltraten zichtbaar zouden zijn.⁹ De röntgenfoto's werden door twee radiologen beoordeeld op de aan- of afwezigheid van infiltraten. Als de radiologen van mening verschilden, vond de definitieve beoordeling door een derde radioloog plaats. De radiologen waren geblindeerd voor de klinische gegevens, de behandeling van de patiënt en de radiologische beoordeling van hun collega(s). De uiteindelijke vaststelling van een infiltraat werd beschouwd als bewijs van pneumonie en fungeerde als de referentiestandaard voor de diagnostische analyses. Alle andere uitslagen werden beschouwd als acute bronchitis. Pas na afloop van het onderzoek werden de huisartsen bericht over de uitslagen van de thoraxfoto's.

Statistische analyses

De data werden geanalyseerd in verschillende stappen met behulp van SPSS 9.0 en Stata 7 software. Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde en diagnostische odds-ratio's (OR's) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI's) van de associaties tussen de variabelen en de referentiestandaard werden berekend uit vierveldentabellen. We gebruikten *receiver operating characteristic* (ROC) analyses om de associatie tussen sensitiviteit en specificiteit van de BSE en CRP met verschillende afkappunten te beschrijven. Om de diagnostische kracht van BSE en CRP met elkaar te kunnen vergelijken berekenden en toetsten we de respectievelijke oppervlakten onder de curve (*area under the curve*, AUC).¹⁰

De onafhankelijke voorspellende waarde van de ziekteverschijnselen voor pneumonie bepaalden we met multiële logistische regressieanalyse. Om een statistisch acceptabel aantal variabelen te verkrijgen moest het aantal wel eerst gereduceerd worden.¹¹ Hiertoe moest aan drie criteria voldaan worden:

- ▶ Elke variabele moest aanwezig zijn bij minimaal tien patiënten.
- ▶ Elke variabele moest aanwezig zijn bij minimaal vijf patiënten met pneumonie.
- ▶ De associatie tussen de variabelen en de aan- of afwezigheid van pneumonie (vierveldentabel) moest een p-waarde hebben van $\leq 0,1$.

We verrichtten multiële logistische regressieanalyse met de aldus geselecteerde variabelen uit anamnese en lichamelijk onderzoek, wat resulteerde in het klinische predictiemodel waar-

Wat is bekend?

- ▶ Antibiotica zijn geïndiceerd bij pneumonie, maar worden – meestal ten onrechte – ook bij acute bronchitis voorgeschreven.
- ▶ Systematische, diagnostische onderzoeken naar klinische voorspellers van pneumonie in een populatie van volwassen patiënten met een lage-luchtweginfectie ontbreken.

Wat is nieuw?

- ▶ De meeste traditionele ziekteverschijnselen van pneumonie, inclusief afwijkende auscultatie, dragen niet bij aan de uiteindelijke diagnose pneumonie.
- ▶ De deelnemende huisartsen blijken niet in staat pneumonie van acute bronchitis te onderscheiden.
- ▶ Droge hoest, diarree, temperatuur ≥ 38 °C, verhoogde BSE en CRP zijn onafhankelijke en statistisch significante voorspellers van pneumonie.
- ▶ De gepresenteerde predictieregel voor laagrisicopatiënten, inclusief CRP < 20, kan overmatig antibioticagebruik doen verminderen mits de CRP-sneltest in de huisartsenpraktijk kan worden uitgevoerd.

mee we de individuele kans op pneumonie konden voorspellen. Conform de dagelijkse praktijk waarbij op geleide van informatie uit anamnese en lichamelijk onderzoek bloedonderzoek wordt verricht, werd de logistische regressieanalyse herhaald voor het klinische model, maar nu met toevoeging van BSE of CRP met verschillende afkappunten en als continue variabelen. We vervaardigden ROC-curves om de diagnostische kracht van de verschillende predictiemodellen inzichtelijk te maken. De AUC's van de predictiemodellen werden berekend en onderling getoetst op significantie.¹⁰

Tabel 1 Inclusiecriteria

| | |
|----------|---|
| A | leeftijd ≥ 18 jaar |
| | <i>en</i> |
| B | nieuwe* of toenemende hoest |
| | <i>en</i> |
| C | minimaal één van de volgende verschijnselen: |
| | - dyspnoe; |
| | - piepen; |
| | - pijn op de borst; |
| | - afwijkende auscultatie; |
| | <i>en</i> |
| D | minimaal één van de volgende verschijnselen: |
| | - koorts (≥ 38 °C); |
| | - transpireren; |
| | - hoofdpijn; |
| | - spierpijn; |
| | <i>en</i> |
| E | diagnose lage-luchtweginfectie volgens huisarts |
| | * < 29 dagen geleden begonnen |

Resultaten

Patiënten en univariate analyse van ziekteverschijnselen

Vijfentwintig huisartsen in 15 praktijken includeerden van januari 1998 tot april 1999 246 patiënten in de leeftijd van 18 tot 89 (gemiddeld 52) jaar. Röntgenologisch aantoonbare pneumonie was aanwezig bij 32 (13%) patiënten. Thoraxfoto's ontbraken bij 3

Tabel 2 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen en klinische diagnose voor pneumonie. Univariate analyse (n=243)

| | n | % | Pneumonie (voorafkans 13,2%) | | VW+ (%) | VW- (%) |
|--|-----|------|------------------------------|---------------------------|---------|---------|
| | | | OR | (95%-BI) | | |
| Klachten | | | | | | |
| Leeftijd ≥ 65 jaar | 70 | 28,8 | 1,3 | (0,6 - 3,0) | 15,7 | 87,9 |
| Recente hoest ≤ 2 dagen | 11 | 5,1 | 3,8 | (1,0 - 13,8) | 36,4 | 86,9 |
| Droge hoest* | 58 | 23,9 | 2,2 | (1,0 - 4,7) [†] | 20,7 | 89,2 |
| Purulent sputum | 133 | 54,7 | 1,2 | (0,6 - 2,6) [†] | 14,3 | 88,2 |
| Dyspnoe | 188 | 77,4 | 0,7 | (0,3 - 1,6) | 12,2 | 83,6 |
| Pijn op de borst | 145 | 59,7 | 1,3 | (0,6 - 2,9) | 14,5 | 88,8 |
| Koorts [‡] | 85 | 35,0 | 1,8 | (0,8 - 3,8) | 17,6 | 89,2 |
| Koude rillingen* | 122 | 50,2 | 2,4 | (1,1 - 5,4) | 18,0 | 91,7 |
| Verwardheid | 8 | 3,3 | 4,3 | (1,0 - 18,8) [†] | 37,5 | 87,7 |
| Misselijkheid* | 39 | 16,0 | 2,9 | (1,2 - 6,6) | 25,6 | 89,2 |
| Diarree* | 19 | 7,8 | 3,5 | (1,2 - 10,0) | 31,6 | 88,4 |
| Roken | 81 | 33,3 | 0,8 | (0,3 - 1,7) | 11,1 | 85,8 |
| Roken in voorgeschiedenis | 150 | 61,7 | 1,0 | (0,5 - 2,2) | 13,3 | 87,1 |
| Comorbiditeit | | | | | | |
| Astma | 47 | 19,3 | 1,2 | (0,5 - 3,0) | 14,9 | 87,2 |
| COPD | 32 | 13,2 | 1,3 | (0,4 - 3,6) | 15,6 | 87,2 |
| Lichamelijk onderzoek | | | | | | |
| Algemene indruk: matige/ernstige ziekte* | 65 | 26,7 | 2,8 | (1,3 - 6,1) | 23,1 | 90,4 |
| Ademhalingsfrequentie >20 /min | 9 | 3,7 | 0,8 | (0,1 - 6,8) | 11,1 | 86,8 |
| Demping bij percussie | 11 | 4,5 | - | - | 100 | |
| Afwijkende auscultatie | | | | | | |
| Bronchiaal ademen | 64 | 26,3 | 1,4 | (0,7 - 3,4) | 17,2 | 87,8 |
| Crepataties | 50 | 20,6 | 1,5 | (0,7 - 3,7) | 18,0 | 87,6 |
| Temperatuur $\geq 38^\circ \text{C}^*$ | 58 | 23,9 | 2,5 | (1,2 - 5,5) | 22,4 | 89,7 |

VW+: positief voorspellende waarde; VW-: negatief voorspellende waarde

* Variabele geselecteerd voor multiële logistische regressieanalyse.

[†] Getallen afgerond naar 1,0, maar in werkelijkheid minder dan 1,0.

[‡] Rectale temperatuur $\geq 38,0^\circ \text{C}$ of axillaire temperatuur $\geq 38,5^\circ \text{C}$ minder dan 24 uur geleden gemeten.

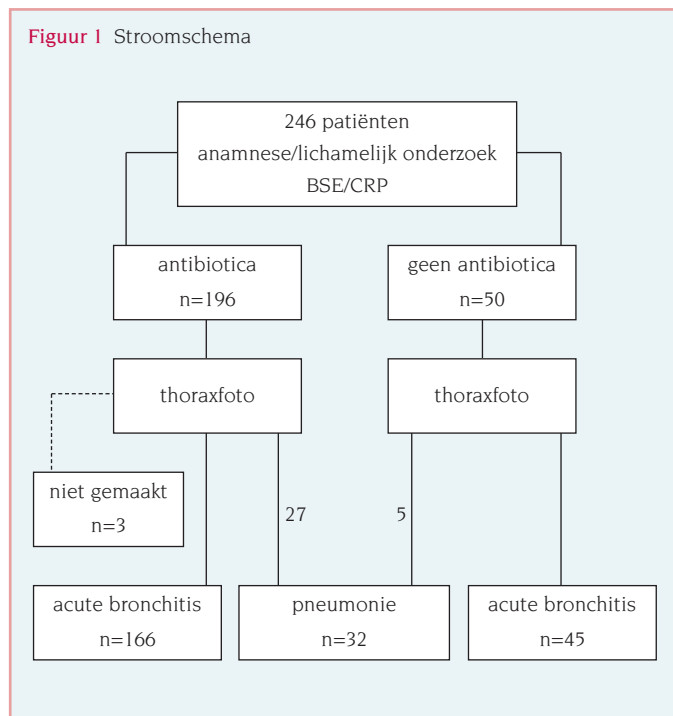
patiënten (figuur 1). De frequentie van de gepresenteerde klachten en afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek, evenals de klinische diagnose van de huisarts, zijn weergegeven in tabel 2. De positief voorspellende waarde van misselijkheid en diarree verdubbelde de kans op pneumonie. Recente hoest die ten hoogste

2 dagen bestond en verwardheid, aanwezig bij slechts 11, respectievelijk 8 patiënten, hadden een hoge specificiteit en verdriedubbelden de kans op pneumonie. De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de OR van verwardheid overschreed echter net de 1,0 en was dus niet significant.

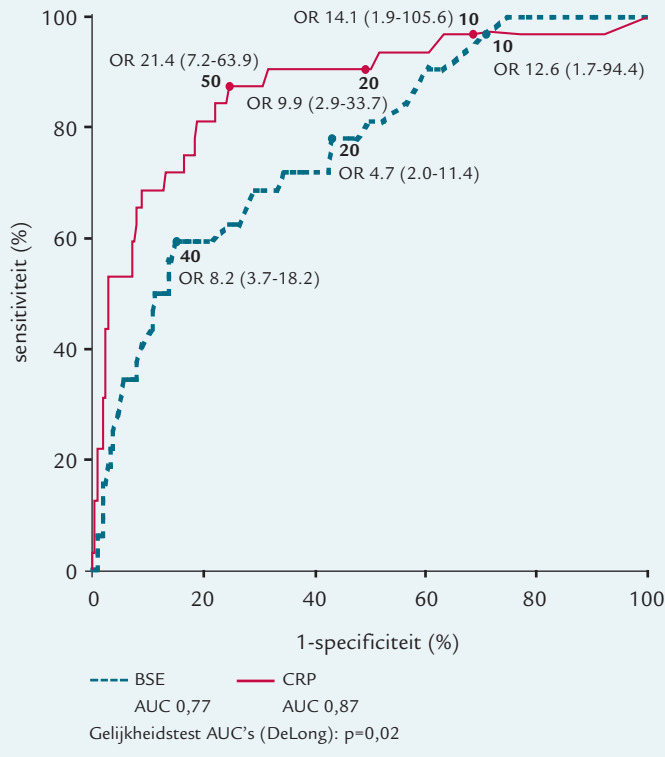
De klassieke klachten en afwijkende bevindingen bij pneumonie, zoals dyspnoe, thoracale pijn, koorts (gemeld door de patiënt), ademhalingsfrequentie van >20 /min, demping bij percussie en crepataties bij auscultatie waren niet voorspellend voor pneumonie. De klinische diagnose pneumonie door de huisarts was geassocieerd met een zeer bescheiden, niet-significante stijging van de kans op pneumonie van 13% (voorafkans) naar 19% (positief voorspellende waarde, achterafkans). De voorafkans op het *niet* hebben van pneumonie was in deze populatie 87%. De negatief voorspellende waarde ('er is geen pneumonie') van het oordeel van de huisarts was ook 87% en daarmee even hoog als de voorafkans.

Het verband tussen sensitiviteit en specificiteit van zowel BSE als CRP (met diverse afkappunten) voor de aan- of afwezigheid van pneumonie is weergegeven in ROC-curves (figuur 2). De figuur toont de OR's en BI's voor drie klinisch relevante afkappunten per bloedtest. BSE en CRP waren verhoogd (≥ 10) bij 97% van de patiënten met röntgenologisch bewezen pneumonie. Beide tests hadden veel hogere OR's dan de variabelen uit anamnese en lichamelijk onderzoek. CRP scoorde bovendien significant beter dan BSE ($p=0,02$).

Figuur 1 Stroomschema



Figuur 2 ROC-curves van bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE) en C-reef proteïne (CRP) voor pneumonie (n=243) met verschillende afkappunten en corresponderende odds-ratio's (OR)



Het voorspellen van een pneumonie

Wij verrichtten logistische regressieanalyse met 6 geselecteerde variabelen uit anamnese en lichamelijk onderzoek, aangevuld met leeftijd (als continue variabele). De variabelen droge hoest, diarree en temperatuur ≥ 38 °C hadden statistisch significante OR's (tabel 3). Met deze 3 klinische kenmerken konden we de voorspellende kans op pneumonie voor individuele patiënten berekenen. Door aan het klinische model de BSE of CRP in verschillende afkappunten toe te voegen, kregen we completere predictiemodellen (tabel 2) De AUC's van deze modellen waren hoger dan die

van het klinische predictiemodel alleen. CRP met afkappunt 50 had de hoogste OR (18) en leidde tot niet-significante OR's voor de andere variabelen.

De diagnostische prestaties van de predictiemodellen met BSE en CRP werden gevisualiseerd in ROC-curves (niet getoond). Zowel het klinische + BSE-model als het klinische + CRP-model voorspelde de kans op pneumonie significant beter dan het klinische model (respectievelijk $p=0,004$ en $p<0,001$). Bovendien was het klinische + CRP-model significant beter dan het klinische + BSE-model ($p=0,012$).

Laagrisicogroepen

In het kader is de statistische formule weergegeven, waarmee de individuele kans op pneumonie kon worden berekend in de verschillende predictiemodellen. Uit de aldus ontstane diagnostische beslisbomen kon vervolgens een laagrisicogroep ($n=107$) worden vastgesteld die bestaat uit patiënten met maximaal één positieve score op de 3 variabelen diarree, droge hoest en temperatuur ≥ 38 °C en met $CRP < 20$. De gecombineerde voorspellende waarde in deze laagrisicogroep op het niet hebben van pneumonie was 97% (95%-BI 92-99). Als $BSE < 20$ werd gebruikt in plaats van $CRP < 20$ was de gecombineerde voorspellende waarde in deze groep ($n=121$) op het niet hebben van pneumonie 95% (95%-BI 89-98).

Beschouwing

Dat er betere diagnostische middelen nodig zijn, bleek wel bij de beoordeling van de klinische diagnose van de huisartsen: er was geen relatie tussen het klinische oordeel over de aanwezigheid van pneumonie en de bevinding pneumonie volgens de referentiestandaard. De meeste traditioneel met pneumonie geassocieerde klachten en afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek (waaronder afwijkende auscultatie) bleken niet van wezenlijk belang voor het onderscheiden van pneumonie en andere LLWI's. Significante voorspellers van pneumonie waren: droge hoest, diarree, temperatuur ≥ 38 °C en een verhoogde BSE of CRP.

Tabel 3 Diagnostische waarde van het klinisch model (klachten en afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek), klinische + BSE-model en klinische + CRP-model met verschillende afkappunten van BSE/CRP

| | Klinische model | | + BSE 10 | | + BSE 20 | | + BSE 40 | |
|--|-----------------|-------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|
| | OR | 95%-BI | OR | 95%-BI | OR | 95%-BI | OR | 95%-BI |
| Anamnese | | | | | | | | |
| Droge hoest | 2,77 | (1,19-6,44) | 2,64 | (1,12-6,21) | 2,65 | (1,11-6,31) | 2,46* | (1,00-6,08) |
| Koude rillingen | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Misselijkheid | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Diarree | 5,90 | (1,89-8,49) | 5,57 | (1,71-18,09) | 5,25 | (1,58-17,39) | 3,92 | (1,12-13,66) |
| Lichamelijk onderzoek | | | | | | | | |
| Algemene indruk: matig/ernstige ziekte | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Temperatuur ≥ 38 °C | 3,08 | (1,35-7,02) | 2,53 | (1,09-5,85) | 2,86 | (1,22-6,70) | 2,71 | (1,12-6,56) |
| Bloedonderzoek | | | | | | | | |
| BSE 10/20/50 | | | 10,52 | (1,39-79,73) | 4,29 | (1,74-10,59) | 6,81 | (2,96-15,65) |
| CRP 10/20/50 | | | | | | | | |
| AUC | 0,70 | | 0,76 | | 0,78 | | 0,80 | |

AUC: oppervlakte onder de curve
* niet-significante testuitslag

Berekening van de individuele kans op pneumonie

De kans op pneumonie voor iedere patiënt kan worden berekend met de volgende formule:

$P = 1 / (1 + e^{-y})$, waarin $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3$; a is de coëfficiënt van de constante in het model; b_1 , b_2 en b_3 zijn de regressiecoëfficiënten van de variabelen in het model.

Berekening klinisch predictiemodel

$y = -2,74 + 1,02 \times \text{droge hoest} + 1,78 \times \text{diarree} + 1,13 \times \text{temperatuur} \geq 38^\circ\text{C}$

Voorbeeld

Een patiënt met droge hoest, diarree en temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$ heeft een predictiescore (y) van $-2,74 + 1,02 + 1,78 + 1,13 = 1,19$. Dit resulteert in een kans van $1/(1+e^{-y}) = 76\%$ (BI 42-93%) op het hebben van pneumonie. Een patiënt met droge hoest en temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$, maar zonder diarree, heeft een kans van 36% (BI 19-56%) op het hebben van pneumonie. Een patiënt zonder deze drie ziekteverschijnselen heeft maar een kans van 6% (BI 3-11%).

Berekening klinisch + CRP 20-model

$y = -4,15 + 0,91 \times \text{droge hoest} + 1,01 \times \text{diarree} + 0,64 \times \text{temperatuur} \geq 38,0^\circ\text{C} + 2,87 \times \text{CRP} \geq 20$

Voorbeeld

Een patiënt met droge hoest, diarree, temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$ en $\text{CRP} \geq 20$ heeft een kans van 78% (BI 44-94%) op het hebben van pneumonie. Een patiënt met maximaal 1 positieve score op de 3 ziekteverschijnselen droge hoest, diarree en temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$, en $\text{CRP} < 20$ (laagrisicogroep), heeft een kans van 3% (BI 1-8%) op het hebben van pneumonie. Een patiënt zonder deze ziekteverschijnselen en $\text{CRP} < 20$ heeft een kans van 2% (BI 0-5%).

In de huidige onderzoekspopulatie was hoest een obligaat inclusiecriteria. Een van de belangrijkste kenmerken van patiënten met acute bronchitis is productieve hoest. Bij pneumoniepatiën-

ten kan productieve hoest aanwezig zijn, maar vaak in een relatief laat stadium.¹² Droge hoest is eenmaal eerder in een onderzoek aangetoond als voorspeller van pneumonie.¹³

Diarree is waarschijnlijk een para-infectieus symptoom van pneumonie, veroorzaakt door het vrijkomen van cytokinen en andere ontstekingsmediatoren. Het is beschreven als symptoom bij 10-30% van de patiënten met pneumonie.¹⁴ Diarree komt dus niet alleen voor als symptoom van een pneumonie veroorzaakt door *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, of *Mycoplasma pneumoniae*. Een gemeten temperatuur van $\geq 38^\circ\text{C}$ werd in alle eerder gepubliceerde diagnostische onderzoeken naar pneumonie vastgesteld als onafhankelijke voorspeller.¹⁵⁻²⁰ Koorts als anamnestic gegeven bleek echter geen goede vervanger van het daadwerkelijk meten van de rectale temperatuur. Mentale verwardheid had een hoge specificiteit en leek dan ook van belang als voorspeller van pneumonie, maar het geringe aantal patiënten zorgde voor een breed betrouwbaarheidsinterval.

Crepitaties bleken ook in andere onderzoeken niet^{15,16,20,21} of onvoldoende discriminatief om pneumonie aan te tonen of uit te sluiten.^{17,19}

Hoewel de klinische diagnose pneumonie slechts bij 21 patiënten werd gesteld, werden aan 196 van de 246 patiënten antibiotica voorgeschreven. Dit betekent dat, naast de 21 patiënten bij wie aan een pneumonie werd gedacht, 175 van de overige 225 patiënten (78% met vermoede acute bronchitis) antibiotica ontvingen. Het hoge percentage antibioticagebruik bij acute bronchitis komt overeen met gegevens uit eerdere onderzoeken.²²⁻²⁴

Beperkingen

We hebben geprobeerd zo veel mogelijk bij de dagelijkse huisartsenpraktijk aan te sluiten. Huisartsen diagnosticeerden ziekten met hun eigen interpretaties van anamnese en lichamelijk onderzoek. Ze waren op geen enkele wijze getraind, maar volgden wel strikt de onderzoekscriteria om een eenduidige onderzoekspopulatie te verkrijgen en om vergelijkingen met andere onderzoeken mogelijk te maken. Met deze aanpak werd de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten vergroot. Om dezelfde reden werden aanvullende bloedtests pas toegevoegd aan het predictiemodel na analyse van klachten en afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

De voor het onderzoek geschikte patiënten kwamen bij de huisarts met een acute klacht. De huisarts startte vervolgens veelal in hetzelfde (verlengde) consult de onderzoeksprocedure. Gezien de hoge werkdruk was het te verwachten dat niet alle geschikte patiënten ook daadwerkelijk in het onderzoek zouden worden opgenomen. Hierdoor is mogelijk selectiebias opgetreden. Om hier inzicht in te krijgen, vergeleken we het totale aantal patiënten met een LLWI in 3 volledig geautomatiseerde praktijken met 9 huisartsen en een totale populatie van 13.269 patiënten gedurende de onderzoeksperiode met het aantal dat daadwerkelijk aan het onderzoek heeft deelgenomen. Eén op de 10 patiënten met LLWI werd geïncludeerd. Dit komt overeen met een eerdere beoordeling van gerandomiseerde onderzoeken in de eerste lijn,

| + CRP 10 | | + CRP 20 | | + CRP 50 | |
|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|
| OR | 95%-BI | OR | 95%-BI | OR | 95%-BI |
| 2,84 | (1,20-6,73) | 2,88 | (1,19-6,94) | 2,48* | (0,97-6,37) |
| - | - | - | - | - | - |
| 4,97 | (1,55-15,95) | 4,35 | (1,33-14,29) | 2,74* | (0,78-9,64) |
| - | - | - | - | - | - |
| 2,38 | (1,03-5,53) | 2,21* | (0,93-5,21) | 1,90* | (0,76-4,74) |
| 11,70 | (1,55-88,61) | 8,48 | (2,45-29,39) | 17,62 | (5,77-53,85) |
| 0,77 | | 0,80 | | 0,87 | |

waarin minder dan 10% van de geschikte patiënten daadwerkelijk deelnam aan het betreffende onderzoek.²⁵

Het nadeel van een groot aantal diagnostische variabelen is de mogelijke introductie van verbanden die in werkelijkheid niet bestaan. Door toepassing van de gebruikte selectiecriteria voor deelname van variabelen aan de logistische regressieanalyse werd een voldoende sterke reductie in het aantal variabelen bereikt, alhoewel statistisch gezien een nog kleiner aantal variabelen beter zou zijn geweest.

De gehanteerde exclusiecriteria waren niet nodig voor dit diagnostische onderzoek, maar voor een gelijktijdig verricht gerandomiseerd onderzoek. We hebben niet de indruk dat de gebruikte exclusiecriteria de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten hebben verminderd, aangezien slechts zwangere en borstvoedende vrouwen en patiënten met zeldzame aandoeningen van deelname werden uitgesloten.

Ook onze referentiestandaard kan vragen oproepen. Het is immers de vraag of de gebruikte, algemeen aanvaarde referentiestandaard (de aanwezigheid van een infiltraat op thoraxfoto's) 100% accuraat is. Om enig inzicht te krijgen in de validiteit van thoraxfoto's vergeleken we de uitslagen hiervan met de microbiologische testuitslagen. We veronderstelden dat we bij pneumonieën vaker pathogenen zouden vinden dan bij andere LLWI's. Dit bleek inderdaad het geval te zijn: pathogenen werden gevonden bij 77% van de patiënten met een infiltraat, tegenover 44% bij de patiënten zonder infiltraat (OR 4,2; 95%-BI 1,7-10,3).

Praktische consequenties

De voorgestelde predictieregel voor laagrisicopatiënten, inclusief CRP<20, kan huisartsen helpen hun angst voor het missen van pneumonie te verkleinen. Bovendien kan een lage testuitslag een extra argument zijn in de onderhandelingen met patiënten over het wel of niet voorschrijven van antibiotica. Voorts zal het tijdig terug laten komen van de patiënt, bijvoorbeeld de volgende dag, voldoende zijn om potentiële gevaren voor de patiënt op het spoor te komen.

De meeste huisartsen hebben de mogelijkheid een BSE te bepalen in de huisartsenpraktijk. Het wordt echter nauwelijks gebruikt voor LLWI. De noodzaak een veneus bloedmonster af te nemen en de wachttijd van een uur voordat het testresultaat bekend is, dragen mogelijk bij aan de keuze voor een antibioticum in plaats van een adequate indicatiestelling voor antibiotische behandeling. De uitslag van de CRP-sneltest, verkregen na een vingerprik, is na drie minuten bekend en kan dus nog binnen het consult het beleid sturen. Een lage testuitslag zal aldus tot minder antibioticagebruik in de huisartsenpraktijk kunnen leiden. Introductie in de dagelijkse praktijk lijkt gerechtvaardigd omdat bewezen is dat de test accuraat, robuust en kosteneffectief is.^{5,7,26,27} Na de aanschaf van de testapparatuur zullen de kosten ongeveer € 3,50 per test bedragen (Nycocard® CRP Single Test, Clindia Benelux). Bovendien kan met dezelfde apparatuur HbA1c (vingerprik) en microalbuminurie worden opgespoord.

Conclusie

Droge hoest, diarree, een gemeten temperatuur van ≥ 38 °C en verhoogde BSE en CRP waren significante voorspellers van pneumonie. Met de predictieregel voor laagrisicopatiënten, inclusief CRP<20, was de kans op pneumonie zodanig laag dat antibiotische behandeling bij deze patiënten zonder negatieve gevolgen voorkomen had kunnen worden.

Dankbetuiging

Wij bedanken de patiënten, huisartsen en praktijkassistentes die aan het onderzoek hebben deelgenomen. Daarnaast willen we Phile Govaert (huisarts n.p.), Patty Nelemans (epidemioloog) en Ellen Stobberingh (microbioloog) bedanken voor hun uitvoerige bijdragen aan de opzet en uitvoering van het onderzoek.

Literatuur

- 1 Smucny JJ, Becker LA, Glazier RH, McIsaac W. Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis? A meta-analysis. *J Fam Pract* 1998;47:453-60.
- 2 Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
- 3 Keeley D. Guidelines for managing community acquired pneumonia in adults. *BMJ* 2002;324:436-7.
- 4 Dinant GJ, De Kock CA, Van Wersch JW. Diagnostic value of C-reactive protein measurement does not justify replacement of the erythrocyte sedimentation rate in daily general practice. *Eur J Clin Invest* 1995;25:353-9.
- 5 Dinant GJ, Knottnerus JA, Van Wersch JW. Discriminating ability of the erythrocyte sedimentation rate: a prospective study in general practice. *Br J Gen Pract* 1991;41:365-70.
- 6 Hjortdahl P, Landaas S, Urdal P, Steinbakk M, Fuglerud P, Nygaard B. C-reactive protein: a new rapid assay for managing infectious disease in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1991;9:3-10.
- 7 Hopstaken RM, Nelemans P, Stobberingh EE, Muris JWM, Rinkens PELM, Dinant GJ. Is roxithromycin better than amoxicillin in the treatment of acute lower respiratory tract infections in primary care? A double-blind randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51:329-36.
- 8 Isenberg HD. *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington (DC): American Society for Microbiology, 1994.
- 9 Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
- 10 DeLong ER, DeLong DM, Clarke Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
- 11 Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
- 12 Baldwin DR, Macfarlane JT. Community-Acquired Pneumonia. In: Foulsham R, Whitehouse R, editors. *Infectious Diseases*. London: Furn, 1999.
- 13 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:226-33.
- 14 Marrie TJ. Community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-15.
- 15 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Brox J. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. *Scand J Prim Health Care* 1988;6:111-7.
- 16 Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37:215-25.

- 17 Singal BM, Hedges JR, Radack KL. Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria. *Ann Emerg Med* 1989;18:13-20.
- 18 Gonzalez Ortiz MA, Carnicero Bujarrabal M, Varela Entrecanales M. Prediccion de la presencia de neumonia en el adulto con fiebre. [Prediction of the presence of pneumonia in adults with fever]. *Med Clin (Barc)* 1995;105:521-4.
- 19 Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990;113:664-70.
- 20 Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989;7:263-8.
- 21 Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234-40.
- 22 Kuyvenhoven MM, Verheij TJ, de Melker RA, van der Velden J. Antimicrobial agents in lower respiratory tract infections in Dutch general practice. *Br J Gen Pract* 2000;50:133-4.
- 23 Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK. Treatment of acute bronchitis in adults. A national survey of family physicians. *J Fam Pract* 1998;46:469-75.
- 24 Macfarlane J, Lewis SA, Macfarlane R, Holmes W. Contemporary use of antibiotics in 1089 adults presenting with acute lower respiratory tract illness in general practice in the U.K.: implications for developing management guidelines. *Respir Med* 1997;91:427-34.
- 25 Wilson S, Delaney BC, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn AM, et al. Randomised controlled trials in primary care: case study. *Brit Med J* 2000;321:24-7.
- 26 Dahler Eriksen BS, Lassen JF, Lund ED, Lauritzen T, Brandslund I. C-reactive protein in general practice—how commonly is it used and why? *Scand J Prim Health Care* 1997;15:35-8.
- 27 Dahler Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, Lund ED, Brandslund I. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999;45:478-85.

De huisarts ondersteund

Een RCT naar het effect van een praktijkondersteuner bij astma, COPD en diabetes

L van Son, H Vrijhoef, H Crebolder, L van Hoef, G Beusmans

Samenvatting

Van Son L, Vrijhoef H, Crebolder H, Van Hoef L, Beusmans G. De huisarts ondersteund. Een RCT naar het effect van een praktijkondersteuner bij astma, COPD en diabetes. *Huisarts Wet* 2004;47(1):15-21.

Doel Het onderzoeken van het effect van de inzet van een praktijkverpleegkundige in de zorg voor mensen met diabetes mellitus type 2, astma of COPD op de kwaliteit van zorg en op de werklust van de huisarts.

Methoden Zeven huisartsen van twee academische Maastrichtse gezondheidscentra met in totaal 9000 patiënten selecteerden van januari 2000-april 2001 op basis van HIS- en medicatiegegevens 530 patiënten die voor astma, COPD of diabetes mellitus type 2 in hun huisartsenpraktijk onder behandeling waren. Behandeling bij een medisch specialist, ernstige comorbiditeit, diabetes mellitus type 1 en insulinegebruik waren exclusiecriteria. Patiënten werd schriftelijk gevraagd aan het onderzoek deel te nemen. Van de astma/COPD-patiënten namen er uiteindelijk 138 deel aan het onderzoek; bij de diabetespatiënten waren dat er 111. Toewijzing aan de interventie- of controlegroep vond plaats op basis van de volgorde van ontvangst van het informed-consentformulier. De huisartsen gaven patiënten in de controlegroep reguliere zorg; de praktijkondersteuners voerden regelma-

tige controles uit bij de patiënten in de interventiegroep.

Resultaten De FEV₁ bleek bij de COPD-interventiegroep na één jaar significant verbeterd, bij de controlegroep niet. Eenzelfde verschil gold voor de tevredenheid voor de ontvangen zorg van de interventiegroepen bij astma en COPD. Het aantal diabetespatiënten dat na één jaar goed was ingesteld, was in de interventiegroep beduidend groter dan in de controlegroep. Op andere gezondheidsparameters waren er voor diabetespatiënten geen verschillen. De werklust van de huisarts nam bij diabetes af, terwijl deze bij astma en COPD toenam.

Conclusie De praktijkondersteuner kan op verantwoorde wijze taken overnemen van de huisarts. Zij kan door een betere toepassing van bestaande richtlijnen de kwaliteit van de zorg verhogen en de huisarts direct ontlasten door spreekuren over te nemen.

Afdeling Transmurale Zorg, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht: mw. drs. L.C.A. van Son, onderzoeker; dr. H.J.M. Vrijhoef, senioronderzoeker; prof.dr. H.F.J.M. Crebolder, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde; mw. E.F.M. van Hoef, onderzoeksassistent; dr. G.H.M.I. Beusmans, huisarts/universitair hoofddocent.
Correspondentie: lvs@bze7.azm.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.