

Lichamelijk onderzoek en aanvullende tests bij hartfalen

Samenvatting

Kelder JC, Cramer MJ, Van Wijngaarden J, Van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. Lichamelijk onderzoek en aanvullende tests bij hartfalen. *Huisarts Wet* 2013;56(3): 110-2.

DOEL Het vaststellen van de meest optimale diagnostische strategie voor hartfalen bij patiënten die de huisarts verdenkt van geleidelijk ontstaan hartfalen.

METHODE De deelnemende huisartsen konden alle patiënten met verdenking op hartfalen verwijzen naar een 'one-stop shop' diagnostische polikliniek in acht ziekenhuizen. Een expertpanel stelde de goudenstandaarddiagnose aan de hand van volledig en gestandaardiseerd diagnostisch onderzoek, inclusief ecg, spirometrie, X-thorax, standaardlab, NT-proBNP en echocardiografie. We hebben multivariabele logistische regressie gebruikt om de meest optimale combinatie van diagnostische tests te vinden en vervolgens om te zetten in een diagnostische regel. Er volgde een externe validatie met behulp van twee onafhankelijke onderzoekspopulaties.

RESULTATEN Bij 207 (28,7%) van de in totaal 721 patiënten constateerden we hartfalen. De combinatie van drie onderdelen van de anamnese (leeftijd, coronairlijden in de voorgeschiedenis en gebruik van lisdiureticum) plus zes uit het lichamelijk onderzoek (polsfrequentie en -regulariteit, verbrede ictus, crepiteren, hartsoffle en gestuwde halsvenen) bereikte reeds een c-statistic van 0,83. Toevoeging van NT-proBNP gaf de meeste verbetering (c-statistic 0,86). Uit deze tien tests hebben we een diagnostische regel afgeleid. We konden de resultaten bevestigen met de externe validatie.

CONCLUSIE Ter ondersteuning van klinische beslissingen kan een eenvoudige diagnostische regel met tien onderdelen de kans op hartfalen kwantificeren bij patiënten van wie de huisarts vermoedt dat er sprake is van geleidelijk ontstaan hartfalen. In dit onderzoek konden we aantonen dat in het bijzonder lichamelijk onderzoek een aanzienlijke bijdrage had aan het diagnostische proces.

INLEIDING

Het is essentieel om de diagnose hartfalen in een vroeg stadium te stellen, want dan kan men snel beginnen met een behandeling waarvan is bewezen dat deze de morbiditeit en mortaliteit verlaagt.¹ Het diagnosticeren van hartfalen is primair een taak van de huisarts, maar die blijkt op basis van het huidige beschikbare diagnostische arsenaal (in het bijzonder anamnese en lichamelijk onderzoek, maar zonder echocardiogram) niet eenvoudig. De diagnostische waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek en aanvullende tests, maar ook van de optimale diagnostische strategie, is niet goed onderzocht. Men betwijfelt of lichamelijk onderzoek diagnostische waarde heeft,^{2,3} waarbij het weinige onderzoek dat is gedaan vaak methodologische tekortkomingen kent. Dit betreft vooral het beoordelen van een test geïsoleerd van de context, waarbij men geen rekening houdt met het multivariabele karakter van het diagnostisch proces. Daarbij gebruikt men informatie die afkomstig is uit vele tests (ook informele tests als leeftijd en comorbiditeit). Bovendien vergelijkt men in diagnostisch onderzoek vaak patiënten met evident hartfalen met een gezonde controlegroep, een contrast dat in de spreekkamer geen diagnostisch dilemma oproept.^{4,5} Het neurohormoon B-type natriuretische peptide (BNP en ook het N-terminale deel NT-proBNP) heeft als diagnostische test voor hartfalen een grote *evidence base* en is opgenomen in de Multidisciplinaire Richtlijn Hartfalen 2010.¹ (NT-pro)BNP heeft uitstekende univariabele testeigenschappen, maar ook deze test is niet in de eerste lijn onderzocht, als onderdeel van het hele

Wat is bekend?

- Hartfalen is een ernstig ziektebeeld, waarbij een vroege diagnose ervoor zorgt dat de behandeling met morbiditeits- en mortaliteitswinst ook snel kan beginnen.
- Diagnostiek van hartfalen met alleen het arsenaal waarover huisartsen beschikken (zonder echocardiogram) vinden huisartsen moeilijk.
- (NT-pro)BNP heeft in de tweede lijn een meerwaarde binnen het diagnostisch arsenaal bij patiënten met tekenen van mogelijk acuut hartfalen.
- Er is geen onderzoek bekend naar de meest optimale diagnostische strategie voor patiënten die de huisarts verdenkt van geleidelijk ontstaan hartfalen.

Wat is nieuw?

- Een diagnostische regel met negen onderdelen die afkomstig zijn uit anamnese en lichamelijk onderzoek, plus één laboratoriumbepaling ((NT-pro)BNP) maakt een goede kwantitatieve schatting mogelijk van de kans dat de patiënt hartfalen heeft.
- Lichamelijk onderzoek draagt wel degelijk bij aan de diagnostische zekerheid bij verdenking op hartfalen.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Stratenum 6.101, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht: dr. J.C. Kelder, arts-onderzoeker; prof.dr. K.G.M. Moons, hoogleraar klinische epidemiologie; prof.dr. D.E. Grobbee, hoogleraar klinische epidemiologie; prof.dr. A.W. Hoes, hoogleraar klinische epidemiologie en huisartsgeneeskunde. St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein, afdeling Cardiologie: dr. J.C. Kelder, R. van Tooren, cardioloog. UMC Utrecht, afdeling Cardiologie: dr. M.J. Cramer, cardioloog. Deventer Ziekenhuis, Deventer, afdeling Cardiologie: dr. J. van Wijngaarden, cardioloog. Meander Medisch Centrum, Amersfoort, afdeling Cardiologie: dr. A. Mosterd. UMC Utrecht, afdeling Longziekten: prof.dr. J.W. Lammers, hoogleraar longziekten. National Heart and Lung Institute, Imperial College London (Royal Brompton Hospital), Verenigd Koninkrijk: prof.dr. M.R. Cowie, professor of cardiology • Correspondentie: hans.kelder@gmail.com • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Kelder JC, Cramer MJ, Van Wijngaarden J, Van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-73. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

diagnostisch proces, inclusief anamnese en lichamelijk onderzoek.^{6,7} De vraag is welke gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek behulpzaam kunnen zijn bij het herkennen van patiënten met hartfalen en wat daarbij de toegevoegde waarde van BNP is.

METHODE

De aan het onderzoek deelnemende huisartsen konden alle patiënten die ze verdachten van hartfalen en bij wie ze nadere diagnostiek wilden, verwijzen naar een van de acht diagnostische poliklinieken. Voor het onderzoek sloten we patiënten uit bij wie men hartfalen reeds had vastgesteld of die spoedeisende hulp behoeften. Deze 'one-stop shop'-poliklinieken boden een volledig en gestandaardiseerd diagnostisch onderzoekstraject, inclusief anamnese, lichamelijk onderzoek, ecg, X-thorax, spirometrie, standaardlaboratoriumtests, maar ook NT-proBNP en echocardiografie. Een panel formuleerde de goudenstandaarddiagnose voor hartfalen. Dat panel bestond uit een onderzoeker (JCK), een cardioloog en een longarts. Zij stelden de diagnose nadat ze alle diagnostische gegevens hadden beoordeeld, inclusief echocardiogram, maar exclusief NT-proBNP. Dit laatste gebeurde om incorporatiebias voor deze test uit te sluiten. In geval van twijfel beschikten de panelleden ook over het klinisch beloop in de zes maanden die op het indexbezoek aan de polikliniek volgden.

In de statistische analyse was de aan- of afwezigheid van hartfalen de primaire uitkomstmaat. Door middel van multivariabele logistische regressie brachten we de diagnostische waarde van de verschillende onderdelen van het diagnostisch proces in kaart. In de analyse volgden we de hiërarchische orde in de dagelijkse praktijkvoering door eerst de waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek in het model te brengen en daarna de toegevoegde waarde van de verschillende aanvullende diagnostische tests te beoordelen. We berekenden eerst alle univariate associaties van de diagnostische tests met de primaire uitkomstmaat. Vervolgens maakten we het eerste multivariabele model door van alle variabelen uit de anamnese en het lichamelijk onderzoek een voor een de tests die niet bijdroegen te verwijderen. Dat deden we door middel van de likelihood-ratiotest. Vervolgens berekenden we de toegevoegde waarde van de afzonderlijke aanvullende tests (ecg, X-thorax, spirometrie, standaardlaboratorium en NT-proBNP). Als laatste keken we naar combinaties van aanvullende tests. We hebben het onderscheidend vermogen tussen wel of geen hartfalen afgemeten aan de hand van de *c*-statistic (de oppervlakte onder de ROC-curve) en de *category-free net reclassification improvement* (NRI)⁸, een maat voor reclassificatie in de juiste richting. Dat wil zeggen dat we ervan uitgingen dat patiënten met hartfalen door het model een hogere kans op hartfalen hadden en patiënten zonder hartfalen een lagere, in vergelijking met een ander model. Het uiteindelijke model stelden we bij om rekening te houden met al te groot optimisme. Daarna brachten we het terug tot een diagnostische regel en vervolgens zorgden we voor een externe validatie in twee onafhankelijke gegevensverzamelingen van vergelijkbaar onderzoek.^{9,10}

Tabel Diagnostische regel

Score: optelling van punten		punten
Leeftijd (jaar)	< 60	0
	60-70	4
	70-80	7
	> 80	10
MI, CABG of PCI	aanwezig	15
Lisdiureticum	aanwezig	10
Apex buiten mcl	aanwezig	20
Crepataties	aanwezig	14
Volledig onregelmatige pols	aanwezig	11
Hartsouffle, die imponeert als mitralisinsufficiëntie	aanwezig	10
Polsfrequentie (aantal slagen boven 60/per minuut)/3		
Gestuwde halsvenen	aanwezig	12
NT-proBNP (pg/ml)	< 100	0
	100-200	8
	200-400	16
	400-800	24
	800-1600	32
	1600-3200	40
> 3200	48	

c-statistic = 0,85; BNP = B-type natriuretisch peptide; CABG = coronary artery bypass grafting; MI = myocardinfarct; PCI = percutaneous coronary intervention; mcl = mid-claviculairlijn.

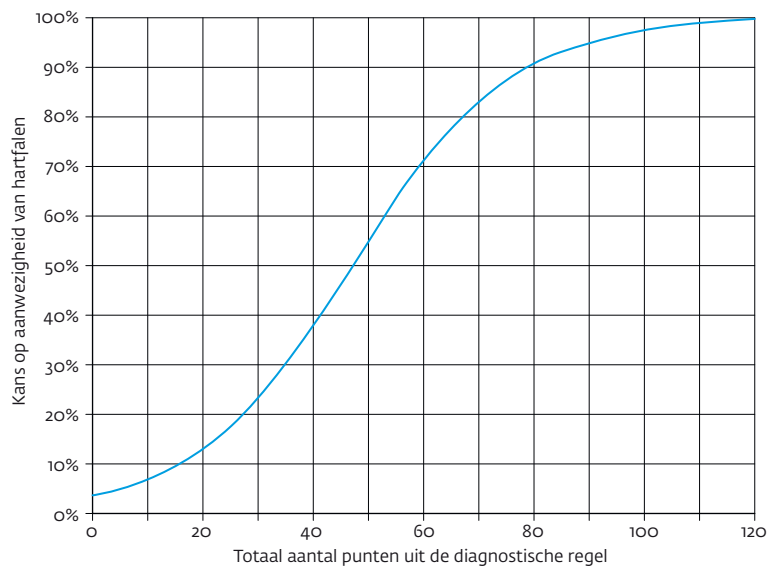
RESULTATEN

In dit onderzoek hebben we 721 patiënten geïncludeerd. De patiënten waren gemiddeld 70,7 jaar oud, 64,4% was vrouw, 51,7% had hypertensie, 6,7% coronarialijden, 26,1% COPD en 15,3% diabetes; 32,3% gebruikte een lisdiureticum. Alle patiënten hadden klachten die op hartfalen wijzen. Bij lichamelijk onderzoek had 10,0% een volledig onregelmatige pols en 7,8% gestuwde halsvenen. Bij 9,7% was de ictus buiten de mid-claviculairlijn palpabel, 13,7% crepiterde, 27,3% had pretibiaalpittingoedeem en 10,7% had een hartsouffle, die imponeerde als mitralisinsufficiëntie.

Bij 207 patiënten stelde het panel de diagnose hartfalen (prevalentie 28,7%; 95%-BI 25,4-32,2). Het eerste multivariabele model, dat is opgebouwd uit anamnese en lichamelijk onderzoek, behaalde reeds een *c*-statistic van 0,83 en bevat negen tests: leeftijd, coronarialijden in de voorgeschiedenis, gebruik van lisdiureticum, ictus buiten de mid-claviculairlijn, volledig onregelmatige pols, polsfrequentie, crepataties over de longen, hartsouffle die imponeerde als mitralisinsufficiëntie en gestuwde halsvenen. De (natuurlijke logaritme van de) NT-proBNP-waarde is de aanvullende test met de meeste toegevoegde waarde. De *c*-statistic van dit tienvariabelenmodel was 0,86 en de NRI 69%, wanneer we het vergeleken met model 1. We hebben een diagnostische regel afgeleid en die met uitstekend resultaat beproefd in de beide externe gegevensverzamelingen [tabel] en [figuur].

BESCHOUWING

Dankzij het grote ongeselecteerde patiëntenaantal in dit onderzoek konden we de waarde van onderdelen van het diagnostisch proces bij hartfalen onderzoeken door middel van

Figuur Punten uit de diagnostische regel naar kans op aanwezigheid van hartfalen

multivariabele modellen. We hebben een diagnostische regel afgeleid, die als uitkomst de directe (dat wil zeggen: geen voorwaardelijke) kans op hartfalen geeft, met alleen diagnostische tests direct beschikbaar voor de huisarts, te weten anamnese, lichamelijk onderzoek plus één laboratoriumtest.

Kleine onderzoeken hebben gewezen op de tekortkomingen van lichamelijk onderzoek,¹¹ maar ons onderzoek kon de aanzienlijke diagnostische waarde van een combinatie van onderdelen uit het lichamelijk onderzoek aantonen. Daarna kwam NT-proBNP als de meest waardevolle aanvullende test uit onze berekeningen naar voren, maar ook ecg en X-thorax zijn goede kandidaten voor aanvullende tests. Zoals reeds vermeld in de multidisciplinaire richtlijn hartfalen 2010,¹ had ook in ons onderzoek een normaal ecg een goede negatief voorspellende waarde (94%). Een normaal ecg kwam echter maar bij 27% van alle patiënten voor.

In dit onderzoek hebben we niet de variabiliteit onderzocht van de diagnose die het panel had gesteld. In een eerder onderzoek van onze groep met een vergelijkbare panelbeoordeling hebben we dat wel gedaan – daarbij kwam in een groep van 41 patiënten één diagnose niet overeen.¹²

Op de spoedeisendehulpafdeling van het ziekenhuis had (NT-pro)BNP reeds bewezen van diagnostische waarde te zijn – ons onderzoek bewijst dat dit ook geldt voor patiënten in de eerste lijn met geleidelijk ontstane klachten.¹³

CONCLUSIE

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn een belangrijk onderdeel van het diagnostisch proces bij patiënten die de huisarts verdenkt van geleidelijk ontstaan hartfalen. Een diagnostische regel met negen tests uit anamnese en lichamelijk onderzoek, plus één laboratoriumbepaling (NT-proBNP) kan de kans op hartfalen kwantitatief maken en helpen bij de daarop volgende beslissingen. ■

LITERATUUR

- 1 Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. Multidisciplinaire richtlijn hartfalen. Huisarts Wet 2010;53:368-89.
- 2 Khunti K, Baker R, Grimshaw G. Diagnosis of patients with chronic heart failure in primary care: usefulness of history, examination, and investigations. Br J Gen Pract 2000;50:50-4.
- 3 Nielsen OW, Hansen JE, Hilden J, Larsen CT, Svanegaard J. Risk assessment of left ventricular systolic dysfunction in primary care: cross sectional study evaluating a range of diagnostic tests. BMJ 2000;320:220-4.
- 4 Moons KGM, Biesheuvel CJ, Grobbee DE. Test research versus diagnostic research. Clin Chem 2004;50:473-6.
- 5 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4.
- 6 Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004;164:1978-84.
- 7 Hill SA, Balion CM, Santaguida P, McQueen MJ, Ismaila AS, Reichert SM, et al. Evidence for the use of B-type natriuretic peptides for screening asymptomatic populations and for diagnosis in primary care. Clin Biochem 2008;41:240-9.
- 8 Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. Stat Med 2011;30:11-21.
- 9 Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail 2005;7:537-41.
- 10 Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349-53.
- 11 Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. Ann Intern Med 1977;86:133-8.
- 12 Rutten FH, Moons KGM, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers JW, et al. Recognizing heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ 2005;331:1379.
- 13 Knottnerus JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. J Clin Epidemiol 1992;45:1143-1154.