

De waarde van de CRP-test na uitsluiting van longembolie

Patiënten met acute pijn op de thorax, vastzittend aan de ademhaling en patiënten met onbegrepen (acuut opgetreden) dyspneuklachten stellen de huisarts voor een diagnostisch dilemma. Het zoeken naar diagnostische zekerheid door te verwijzen voor aanvullende diagnostiek kan overdiagnostiek tot gevolg hebben. Niet verwijzen kan er echter toe leiden dat de huisarts een potentieel levensbedreigende aandoening mist.¹ In een eerder in dit tijdschrift gepubliceerd artikel lieten we zien dat de huisarts bij patiënten met bovengenoemde klachten met een negatieve Wells-beslisregel voor longembolie (score ≤ 4) en een negatieve D-dimeersneltest veilig longembolie kan uitsluiten.² Maar daarmee is het diagnostisch probleem voor de huisarts nog niet opgelost. Nog steeds moet hij onderscheid maken tussen frequent voorkomende oorzaken, zoals myalgie of hyperventilatie, waarbij geruststelling vaak afdoende is, en diagnoses zoals pneumonie, waarbij medisch handelen nodig is. Of sluiten een negatieve Wells-beslisregel en een negatieve D-dimeertest niet alleen longembolie, maar

Samenvatting

Lucassen WAM, Kuijs-Augustijn M, Van Weert HCPM. De waarde van de CRP-test na uitsluiting van longembolie. *Huisarts Wet* 2014;57(2):92-4.

Als de huisarts op het spreekuur een patiënt ziet met borstpijnklachten, vastzittend aan de ademhaling, en/of onbegrepen dyspneuklachten, kan hij met een negatieve Wells-beslisregel voor longembolie en een negatieve D-dimeersneltest veilig longembolie uitsluiten. Maar daarmee is het diagnostisch probleem voor de huisarts nog niet opgelost. Nog steeds moet hij onderscheid maken tussen frequent voorkomende oorzaken, zoals myalgie of hyperventilatie, waarbij geruststelling vaak afdoende is, en diagnoses zoals een pneumonie, waarbij medisch handelen nodig is. Wij hebben onderzocht of de CRP-test van waarde kan zijn bij het maken van dit onderscheid. Tien procent van de deelnemende patiënten met een negatieve CRP-test (< 10 mg/l) kreeg een klinisch relevante diagnose en slechts 2% van deze patiënten werd in het ziekenhuis opgenomen. Van de CRP-positieve patiënten kreeg 43% een klinisch relevante diagnose en 20% van deze patiënten werd opgenomen.

Een negatieve uitslag van een aanvullende CRP-test verkleint de kans op andere relevante pathologie. De huisarts kan een D-dimeersneltest en een CRP-sneltest bij de van longembolie verdachte patiënt uitvoeren, zonder dat hij de patiënt naar het laboratorium hoeft te verwijzen.

ook andere relevante pathologie uit als verklaring voor de klachten van mevrouw De Wit [casus deel 1?]

Casus deel 1

Op het maandagmiddagspreekuur ziet u mevrouw De Wit, 43 jaar. Ze bezoekt geregeld met een van haar drie kinderen het spreekuur, maar komt slechts zelden voor zichzelf. Ze heeft een blanco voor-geschiedenis, op een cholecystectomie na. Ze rookt niet. Behalve de pil gebruikt ze geen medicatie.

Het hele weekeinde heeft ze al last van pijn rechts op de borstkas. De pijn zit vast aan de ademhaling. De klachten zijn zonder enige aanleiding begonnen. Bij inspanning is ze licht kortademig en ze is niet ziek of bedlegerig geweest. Wel voelde ze zich in het weekeinde wat koortsig, maar ze heeft geen temperatuur opgenomen. Ze heeft geen klachten van de benen. Bij onderzoek ziet u een niet-zieke vrouw; in rust is er geen dyspneu. De lichaamstemperatuur is 37,2 °C (na inname van 1.000 mg paracetamol 's ochtends). De polsfrequentie bedraagt 80 per minuut, regulair en aequaal. De bloeddruk is 125/75 mmHg. Bij auscultatie van hart en longen hoort u geen bijzonderheden. U hebt bij onderzoek van de benen geen aanwijzingen gevonden voor diep veneuze trombose.

U staat voor een diagnostisch dilemma. U acht de kans op ernstige pathologie klein, maar durft mevrouw De Wit ook niet zonder enig aanvullend onderzoek naar huis te sturen.

Eerst wilt u de diagnose longembolie uitsluiten. U past de Wells-regel voor longembolie toe. Mevrouw De Wit scoort 0 punten: een lage kans op longembolie. De D-dimeertest is negatief. Helaas is met het uitsluiten van longembolie uw diagnostisch dilemma nog niet opgelost. Zou er toch nog sprake kunnen zijn van andere, relevante pathologie?

In dit artikel beantwoorden we deze vraag en onderzoeken we of de huisarts met een aanvullende test, uitgevoerd op de praktijk, een verdere differentiatie kan maken tussen onschuldige en minder onschuldige oorzaken voor klachten als die van mevrouw De Wit.

Daarvoor hebben we de gegevens van een onlangs in dit tijdschrift gepubliceerd onderzoek (AMUSE-2) geanalyseerd. In dit prospectieve onderzoek, dat in de eerste lijn is uitgevoerd, hebben huisartsen in heel Nederland 598 patiënten geïnccludeerd bij wie ze een longembolie vermoedden.^{2,3} Bij 272 patiënten was er sprake van een negatieve Wells-beslisregel voor longembolie en een negatieve kwalitatieve D-dimeersneltest. Uiteindelijk hebben we 191 patiënten geïnccludeerd die de huisartsen volgens het onderzoeksprotocol voor nadere diagnostiek naar de tweede lijn hadden verwezen. Is bij deze laatste groep patiënten met een negatieve Wells-beslisregel

De kern

- De huisarts kan met behulp van een negatieve Wells-beslisregel voor longembolie en een negatieve D-dimeersneltest veilig longembolie uitsluiten.
- De huisarts kan na het uitsluiten van longembolie de kans op relevante andere pathologie verder verkleinen met een negatieve CRP-test (< 10 mg/l).

AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde J2-218, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam: dr. W.A.M. Lucassen, huisarts en senior onderzoeker; M. Kuijs-Augustijn, huisarts; prof.dr. H.C.P.M. van Weert, hoogleraar Huisartsgeneeskunde • Correspondentie: w.a.lucassen@amc.uva.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: financiering door de Nederlandse Hartstichting (projectnummer 2006 B237).

Deze klinische les is gebaseerd op: Lucassen WAM, Kuijs-Augustijn M, Erkens PGM, Geersing GJ, Büller HR, Van Weert HCPM. The additional value of the CRP-test in patients in whom the primary care physician excluded pulmonary embolism. *Eur J Gen Pract* 2013;19:143-9. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

voor longembolie en een negatieve D-dimeertest behalve longembolie nu ook andere relevante pathologie uitgesloten?

De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 45 jaar en 70% was vrouw. De [tabel] laat zien welke diagnoses in de tweede lijn bij de 191 onderzochtpatiënten werden gesteld. We hebben onderscheid gemaakt tussen een klinisch relevante diagnose en een klinisch minder relevante diagnose. Onder een klinisch relevante diagnose verstaan we een diagnose die aanleiding geeft tot behandeling met meer dan alleen pijnstilling of die objectief aan de hand van aanvullende diagnostiek werd vastgesteld. Een klinisch minder relevante diagnose komt niet voor in de lijst relevante diagnoses en geeft geen aanleiding tot behandeling anders dan pijnstilling (bijvoorbeeld intercostale neuralgie, myalgie, hyperventilatie, paniekstoornis, dyspneu e.c.i., thoracale pijn e.c.i.).

Bij 4 patiënten (2%) was ondanks een negatieve Wells-beslisregel voor longembolie en negatieve D-dimeertest toch sprake van een longembolie (fout-negatieven). Bij 40 patiënten (21%) bij wie een longembolie was uitgesloten op basis van de Wells-beslisregel en een D-dimeertest was er sprake van een andere, klinisch relevante diagnose [casus deel 2].

Casus deel 2

We kunnen bij mevrouw De Wit met een negatieve beslisregel voor longembolie en een negatieve D-dimeertest wel veilig longembolie uitsluiten, maar de kans op klinisch relevante andere pathologie is toch nog hoog.

Hoe kan de huisarts dan wel differentiëren tussen onschuldige oorzaken en niet-onschuldige oorzaken voor de klachten van mevrouw De Wit?

Om die vraag te kunnen beantwoorden, hebben we de toegevoegde waarde van de CRP-test bij de 191 onderzochtpatiënten geanalyseerd [kader] en [tabel]. We hebben een ROC-curve (Receiver Operating Characteristic) van de CRP-test geconstrueerd en het optimale afkappunt (het punt op de ROC-curve dat het dichtst bij de linkerbovenhoek ligt) op 10 mg/l (AUC 0,80) bepaald. Bij 116 van de 191 patiënten (61%) was de CRP-waarde < 10 mg/l. Van deze 116 patiënten hadden 12 patiënten (10%) een klinisch relevante diagnose (van wie 1 patiënt met een longembolie). Twee van deze 12 patiënten moesten worden opgenomen in het ziekenhuis. In totaal 75 patiënten hadden een CRP \geq 10 mg/l. Bij 32 patiënten (43%) werd een klinisch relevante diagnose gesteld. Vijftien patiënten (20%) werden in het ziekenhuis opgenomen [casus deel 3].

Casus deel 3

U besluit daarom bij mevrouw De Wit aanvullend een CRP-test uit te voeren. De uitslag is 6 mg/l. De negatieve uitslag in combinatie met het klinisch beeld maakt de kans op relevante pathologie nu zo klein dat u de patiënte onder verdenking van intercostaal neuralgie geruststelt en zonder medicatie naar huis laat gaan. U spreekt met haar af dat ze contact opneemt als de situatie verslechtert. Drie dagen later vertelt mevrouw tijdens het telefonisch spreekuur dat de klachten zijn verdwenen.

CRP-test

Bij de CRP-sneltest wordt het C-reactief proteïne (CRP) in een druppel bloed bepaald. Dit is een acute-fase-eiwit dat in de lever wordt geproduceerd en wordt uitgescheiden als reactie op circulerende cytotokines afkomstig van een ontstekingshaard. Binnen 4 tot 6 uur na het ontstaan van een ontsteking of infectie is de CRP-waarde verhoogd in het bloed aanwezig. De CRP-test is net als de D-dimeertest een sensitieve, maar niet-specifieke test, en dus vooral geschikt om een ziekte uit te sluiten bij een normale testuitslag. Bovendien is de CRP-test net zoals de D-dimeertest beschikbaar als sneltest, zodat de huisarts de test op de praktijk of aan het bed van de patiënt kan uitvoeren.⁴

BESCHOUWING

Bij 12 van de 116 CRP-negatieve patiënten (10%) werd in de tweede lijn toch een klinisch relevante diagnose gesteld. Dit is aanzienlijk minder dan de 32 van de 75 CRP-positieve patiënten (43%) bij wie een klinisch relevante diagnose werd gesteld. Bovendien werden slechts 2 CRP-negatieve patiënten (2%) in het ziekenhuishuis opgenomen, tegenover 15 van de CRP-positieve patiënten (20%). Een negatieve uitslag van een aanvullende CRP-test kan de kans op andere relevante pathologie verder verkleinen. Met de beschikbaarheid van een D-dimeertest en een CRP-sneltest kan de huisarts deze strategie op de praktijk uitvoeren, zonder dat hij de patiënt naar het laboratorium hoeft te verwijzen.

Toch moeten we een aantal op- en aanmerkingen maken. Ten eerste hebben de huisartsen in het onderzoek 79 patiënten met een negatieve beslisregel en een negatieve D-dimeertest, in afwijking van het onderzoeksprotocol, niet voor nadere diagnostiek doorverwezen. Blijkbaar vonden ze het niet nodig om, na uitsluiting van de diagnose longembolie, de patiënt voor nadere diagnostiek te verwijzen. Bij 13 van de 71 patiënten (18%; bij 8 patiënten was de uiteindelijke diagnose niet bekend) heeft de huisarts een andere relevante diagnose gesteld, die hijzelf vervolgens heeft behandeld. Geen van de patiënten werd opgenomen in het ziekenhuis. Blijkbaar waren de huisartsen in staat op grond van het klinische beeld (eventueel

Abstract

Lucassen WAM, Kuijs-Augustijn M, Van Weert HCPM. The value of CRP testing after exclusion of lung embolism. *Huisarts Wet* 2014;57(2):92-4.

If a general practitioner sees a patient with chest pain associated with breathing or unexplainable symptoms of dyspnoea, he or she can safely exclude lung embolism if the Wells decision rule for lung embolism is negative and the D-dimer test is negative. However, the diagnostic problem still has to be resolved. A distinction has to be made between common causes, such as myalgia or hyperventilation, for which reassurance is often sufficient and diagnoses, such as pneumonia, which require treatment. The authors investigated whether CRP testing can help in this situation. Ten percent of the participants with a CRP level lower than 10 mg/l (negative test result) had a clinical diagnosis and only 2% of these individuals required hospitalization. In contrast, 43% of patients with CRP levels higher than 10 mg/l (positive test result) had a clinical diagnosis and 20% of these patients required hospitalization. Thus a negative result for an auxiliary CRP test diminishes the likelihood of other relevant pathology. GPs can perform point-of-care testing for D-dimer and CRP in patients with suspected lung embolism.

Tabel Diagnose bij 191 patiënten met negatieve Wells-beslisregel voor longembolie en negatieve D-dimeertest

	Patiënten n = 191	Patiënten met CRP < 10 mg/l n = 116 (61%)	Patiënten met CRP ≥ 10 mg/l n = 75 (39%)
Klinisch relevante diagnose	40 (21%)	11 (9%)	29 (39%)
■ pneumonie	16	0	16
■ atelectase	1	1	0
■ pneumothorax	1	1	0
■ pleuritis	2	2	0
■ pericarditis	2	1	1
■ astma/COPD	8	4	4
■ maligniteit long	1	0	1
■ bovensteluchtweginfectie	3	0	3
■ hartfalen	1	1	0
■ overige ziekten*	5	1 [†]	4
Longembolie	4 (2%)	1 (1%)	3 (4%)
Geen klinisch relevante diagnose	147 (77%)	104 (90%)	43 (57%)

* Overige ziekten: ribfractuur (n = 2), ziekte van Kahler (n = 1), mediastinale/hilaire lymfadenopathie (n = 1), urosepsis bij diabetes mellitus (n = 1).

[†] Ziekte van Kahler (n = 1).

aangevuld met door de huisartsen zelf aangevraagd labonderzoek, thoraxfoto of ecg) andere pathologie uit te sluiten of zelf te diagnosticeren en te behandelen.

Ten tweede zien we dat een verhoogde CRP-waarde sterk gerelateerd is aan de diagnose pneumonie.^{5,6} Alle 16 patiënten met een pneumonie hadden een verhoogde CRP-waarde (gemiddeld 91 mg/l, spreiding 19-224 mg/l). Opvallend is ook de positieve CRP-uitslag (gemiddeld 18 mg/l, spreiding 4-33 mg/l) bij 3 van de 4 patiënten met een longembolie (ondanks een negatieve beslisregel en negatieve D-dimeertest).

Ten slotte had het onderzoek nogal wat methodologische beperkingen. De belangrijkste was dat het al of niet uitvoeren van de CRP-test werd overgelaten aan de behandelend arts, waardoor de CRP-uitslag bij ongeveer eenderde van de patiënten ontbrak. Om het effect van bias te minimaliseren hebben we de waarde van de CRP-test bij deze patiënten geïmputeerd.

Dit houdt in dat de werkelijke CRP-waarde op grond van alle aanwezige variabelen zo goed mogelijk wordt geschat.^{7,8} Een toekomstig prospectief eerstelijns onderzoek zal de resultaten van dit onderzoek daarom moeten valideren.

CONCLUSIE

Na het uitsluiten van de diagnose longembolie met de Wells-beslisregel en een negatieve D-dimeertest staat de huisarts nog steeds voor een diagnostisch dilemma. Met een aanvullende CRP-test kan de huisarts de kans op andere relevante pathologie verkleinen. Uiteindelijk blijft het de klinische inschatting van de huisarts of hij de kans op relevante pathologie na een negatieve CRP-test zo klein acht dat hij de patiënt geruststelt en eventueel met pijnstilling naar huis stuurt, of dat hij besluit tot aanvullende diagnostiek (labonderzoek, thoraxfoto of ecg). Hij kan de patiënt ook alsnog naar de tweede lijn verwijzen. Ondanks alle diagnostische hulpmiddelen blijft de klinische blik de sluitsteen van het diagnostisch proces. ■

LITERATUUR

- 1 Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012;344:e3502.
- 2 Lucassen WAM, Erkens PMG, Geersing GJ. Diagnostiek van longembolie. *Huisarts Wet* 2013;56:264-8.
- 3 Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.
- 4 Verheij ThJM, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP, et al. NHC-Standaard Acuut Hoesten. *Huisarts Wet* 2011;54:68-92.
- 5 Cals JW, Schot MJ, De Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2010;8:124-33.
- 6 Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. 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.
- 7 Janssen KJ, Donders AR, Harrell FE Jr, Vergouwe Y, Chen Q, Grobbee DE, et al. Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol* 2010;63:721-7.
- 8 Donders AR, Van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1087-91.



Foto: Hollandse Hoogte/Frank Muller