

CRP point-of-care testing voor lage luchtweginfecties 2

, Laura van Buul, Rogier Hopstaken

Case

Een 97-jarige mevrouw met een voorgeschiedenis van hypertensie, glaucoom en bronchitis werd vlak voor het weekend kortademig. De patiënt is niet bekend met hartfalen of COPD en gebruikt alleen glaucoommedicatie.

Vlak voor het weekend

De kortademigheid ging gepaard met een wisselende temperatuur. Er was onder andere een stijging van de temperatuur naar 37,9 °C gemeten (oormeting).

Weekend

De dienstdoende arts werd in het weekend gebeld door de zorg: de patiënt blijft kortademig, het gaat niet goed. De O₂-saturatie was 84% na behandeling met 1L zuurstof, maar na een tweede behandeling met 3L zuurstof steeg de O₂-saturatie naar 97%. Na deze behandeling werd ook een ademfrequentie van 28 ademhalingen per minuut gemeten, een temperatuur van 37,6 °C en er was sprake van crepitaties bij auscultatie (aan beide zijden). De grootste klacht was dyspneu, en er was geen sprake van hoesten, uitademing of pijn op de borst.

De patiënt was in redelijke conditie gezien de leeftijd, alleen de ademfrequentie en wisselende temperatuur baarden nu zorgen. Anamnestic was er niet heel duidelijk sprake van een infectie. De differentiaaldiagnose bestond uit een lage luchtweginfectie en hartfalen. De arts besloot om C-reactief proteïne (CRP) point-of-care testing (POCT) in te zetten.

De CRP-waarde bleek 135 mg/L. Er werd besloten om over te gaan op antibiotische behandeling, met gedachtegang dat het om een infectieuze component moest gaan. In dit geval waren de doorslaggevende factoren voor de arts de CRP-waarde en de wisselende temperatuur.

Na het weekend

De patiënt was inmiddels een dag onder antibiotische behandeling. De koorts was gezakt en de O₂-saturatie bleef normaal na afbouw van zuurstoftoediening (94-96%). De patiënt knapte geleidelijk op. De patiënt was weer uit bed en dronk en at weer goed. Ook een week later ging het goed met de patiënt.

In het opvolgbeleid van de arts bij deze patiënt was CRP POCT niet ingezet. CRP POCT zou alleen plaats hebben gehad als er klinische aanwijzingen waren voor infectieuze complicaties, bijvoorbeeld een stijging in temperatuur of ademfrequentie, of bij aanwijzingen dat de

antibiotische behandeling niet aansloeg.

C-reefief proteïne (CRP) is een sensitieve, niet-specifieke biomarker van inflammatie die binnen vier tot zes uur na de start van een ontsteking stijgt.^{1,2} In de hierboven beschreven casus heeft CRP point-of-care testing (POCT) meerwaarde doordat het de arts meer inzicht geeft in de klinische situatie, en daarmee ondersteunt bij het nemen van een behandelbeslissing. In het UPCARE onderzoek onderzoeken we of CRP POCT leidt tot een vermindering in antibioticavoorschriften voor verdenkingen op lage luchtweginfectie (LLWI) bij verpleeghuisbewoners.

Aankleding UPCARE onderzoek

Lage luchtweginfecties en antibioticagebruik in verpleeghuizen

Met een incidentie van 3,8 episodes per 1.000 bewoner-weken (2015) is de lage luchtweginfectie (LLWI), na de urineweginfectie, het meest voorkomende type infectie bij verpleeghuisbewoners. De incidentiemeting laat een seizoensgebonden effect zien met relatief veel LLWI in de winterperiode.³ In verhouding komen LLWI in verpleeghuizen meer voor dan in de open bevolking, waar de incidentie van pneumonie 0,2 episodes per 1.000 inwonerweken was in 2015.⁴ Dit is een gevolg van verschillende risicofactoren, zoals de kwetsbaarheid van de populatie en de intramurale setting die bevorderlijk is voor verspreiding van ziekteverwekkers.^{5,6}

Bij volwassen patiënten en bij kinderen is het bijzonder lastig de aard van de LLWI (acute bronchitis of pneumonie) vast te stellen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek.⁷⁻⁹ Bij verpleeghuisbewoners is dit zo mogelijk nog moeilijker. Zo kan het klinisch beeld bij een verpleeghuisbewoner met een LLWI atypisch zijn (bijvoorbeeld afwezigheid van koorts), is er vaak sprake van multimorbiditeit, en kunnen veel ouderen hun klachten niet (goed) aangeven, bijvoorbeeld ten gevolge van dementie. Daar komt bij dat diagnostische hulpmiddelen zoals röntgenapparatuur en laboratoriumtesten beperkt aanwezig of niet tijdig inzetbaar zijn.¹⁰⁻¹² Ook willen verpleeghuisbewoners vaak niet ingestuurd worden naar het ziekenhuis voor aanvullende diagnostiek. De diagnostische onzekerheid zorgt ervoor dat er vaak, en zeker als verwachtingen van (familie van) de patiënt een rol spelen, antibiotica worden voorgeschreven om 'het zekere voor het onzekere' te nemen.^{12,13} Uit eerder prospectief onderzoek (2012) in tien Nederlandse verpleeghuizen is gebleken dat een deel van deze antibioticavoorschriften echter onnodig is.¹⁴

Mogelijke meerwaarde van CRP POCT in verpleeghuizen

POCT kan worden gedefinieerd als het proces van indiceren, uitvoeren, verwerken, interpreteren, vastleggen, rapporteren en opvolgen van een laboratoriumtest in de nabijheid van de patiënt door een bevoegde en bekwame zorgprofessional.¹⁵ Dit heeft, zo is in ieder geval gebleken in de huisartspraktijk, als belangrijk voordeel dat samen mét de patiënt en/of familie het beleid kan worden bepaald. Bij acute aandoeningen, zoals een LLWI, is het snel beschikbaar zijn van de testuitslag cruciaal voor het besluit de patiënt wel of niet actief met antibiotica te behandelen of in te sturen naar het ziekenhuis voor vervolgdagnostiek of behandeling. Door de snelle diagnose, het gezamenlijke beleid en opvolging kunnen

overlevingskansen en kwaliteit van leven (mede) worden gestuurd.

Bij acute hoestklachten of verergering van chronische hoestklachten (met name bij bekende COPD) is het van groot belang ernstige ziekte (pneumonie, exacerbaties COPD, ernstig hartfalen) van niet-ernstige ziekte te onderscheiden. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn echter niet onderscheidend genoeg.^{16,17} Een CRP-bepaling geeft onvoldoende inzicht in specifieke etiologie of onderscheid tussen bacteriële of virale oorzaak, maar kan wel bijdragen aan het onderscheiden van ernstige en niet-ernstige ziekte. Veelvuldig onderzoek in de huisartsenpraktijk heeft laten zien dat het gebruik van CRP POCT bij volwassenen (met deelpopulaties ouderen) en kinderen helpt om de diagnostische onzekerheid bij LLWI te verkleinen,⁷⁻⁹ en om onnodig antibioticagebruik te verminderen zonder nadelige gevolgen voor de patiënt.¹⁸⁻²⁰

CRP POCT heeft een belangrijke plaats gekregen in de NHG Standaarden Acut hoesten,²¹ Acute diverticulitis²² en wordt ook geadviseerd bij exacerbaties van COPD.^{23,24} Het wordt inmiddels door een groot aantal huisartsen ingezet. Ook op de meeste huisartsenposten (ANW zorg) wordt CRP POCT routinematig gebruikt. De meeste huisartsen werken daarbij in nauwe samenwerking met ondersteunende diagnostische centra en laboratoria, wat belangrijk is voor de kwaliteitsborging van CRP POCT-gebruik.²⁵

Gezien de eerder beschreven diagnostische onzekerheid is de verpleeghuissector mogelijk ook gebaat bij inzet van CRP POCT. De bewijslast in de verpleeghuissetting is nog beperkt, maar er zijn al wel aanwijzingen voor de bruikbaarheid van inzet van CRP POCT in de ouderenpopulatie, bijvoorbeeld uit studies in geriatrische ziekenhuispopulaties waar de CRP-waarde op indexconsult correleerde met de ernst en uitkomst van de vastgestelde pneumonie.^{26,27} Tevens liet een studie onder gehospitaliseerde ouderen met acute respiratoire klachten zien dat met een afkapwaarde van 60 mg/L redelijk adequaat onderscheid kon worden gemaakt tussen pneumonie versus niet-pneumonie.²⁸ In de [Verenso-richtlijn Lage luchtweginfecties](#) wordt aan deze afkapwaarde als bovengrens gerefereerd indien er indicatie is voor een CRP-bepaling, in tegenstelling tot de afkapwaarde van 100 mg/L die in de huisartspraktijk gehanteerd wordt. In het UPCARE onderzoek wordt onderzocht of de inzet van CRP POCT bij mogelijke LLWI in verpleeghuizen het antibioticavoorschrijfgedrag kan beïnvloeden.

Het UPCARE onderzoek

Het UPCARE onderzoek betreft een gerandomiseerde klinische trial (RCT) waaraan elf Nederlandse verpleeghuisorganisaties meedoen. Zes organisaties zijn ingedeeld in de interventiegroep en maken gebruik van CRP POCT; vijf organisaties vormen de controlegroep, waar gebruikelijke zorg zonder CRP POCT plaatsvindt. In alle verpleeghuizen worden via het elektronisch cliëntdossier gegevens verzameld van bewoners met een verdenking op een LLWI. Dit gebeurt op het moment dat de luchtweginfectie wordt vastgesteld op 7 en 21 dagen daarna. Het gaat daarbij om gegevens over het klinisch beeld, eventuele aanvullende diagnostiek en het behandelbeleid. De dataverzameling van het onderzoek is gestart in september 2018 en loopt

tot april 2020. De eerste resultaten worden verwacht in de zomer van 2020. Bij de analyse wordt gekeken of de inzet van CRP POCT resulteert in een (kosten)effectieve reductie van het aantal antibioticavoorschriften voor LLWI, zonder negatieve gevolgen voor de patiënt. Meer informatie over de onderzoeksopzet is te vinden in een protocolartikel.²⁹

- Drs. Tjarda M. Boere, onderzoeker in opleiding, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Huisartsgeneeskunde & ouderengeneeskunde
- Dr. Laura W. van Buul, postdoctoraal onderzoeker en coördinator UNO-VUmc, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Huisartsgeneeskunde & Ouderengeneeskunde
- Dr. Rogier M. Hopstaken, innovatiespecialist POCT, Star-shl diagnostisch centrum, Etten-Leur

Literatuur

1. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
2. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17(6):1019-25.
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Surveillance netwerk infectieziekten in verpleeghuizen: Resultaten van wekelijkse surveillance, referentiecijfers 2011-2015. 2016.
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Jaarrapportage surveillance respiratoire infectieziekten. 2015.
5. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, et al. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(6):568.e1-13.
6. Garibaldi RA. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect.* 1999;43 Suppl:S9-18.
7. 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(490):358-64.
8. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, Zuithoff NP, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ.* 2013;346:f2450.
9. Schot MJC, Van den Bruel A, Broekhuizen BDL, Cals JW, Noteboom EA, Balemans W, et al. Point-of-care C-reactive protein to assist in primary care management of children with suspected non-serious lower respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *BJGP Open.* 2018;2(3):bjgpopen18X101600.
10. Dhawan N, Pandya N, Khalili M, Bautista M, Duggal A, Bahl J, et al. Predictors of mortality for nursing home-acquired pneumonia: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:285983.

11. Mills K, Graham AC, Winslow BT, Springer KL. Treatment of nursing home-acquired pneumonia. *Am Fam Physician*. 2009;79(11):976-82.
12. van Buul LW, van der Steen JT, Doncker SM, Achterberg WP, Schellevis FG, Veenhuizen RB, et al. Factors influencing antibiotic prescribing in long-term care facilities: a qualitative in-depth study. *BMC Geriatr*. 2014;14:136.
13. Coenen S, Francis N, Kelly M, Hood K, Nuttall J, Little P, et al. Are patient views about antibiotics related to clinician perceptions, management and outcome? A multi-country study in outpatients with acute cough. *PLoS One*. 2013;8(10):e76691.
14. van Buul LW, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, de Greeff SC, et al. Antibiotic prescribing in Dutch nursing homes: how appropriate is it? *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):229-37.
15. Werkgroep: NHG, NVKC, NVMM en SAN. Richtlijn Point Of Care Testing (POCT) in de huisartsenzorg. 2015.
16. Teepe J, Broekhuizen BDL, Loens K, Lammens C, Ieven M, Goossens H, et al. Predicting the presence of bacterial pathogens in the airways of primary care patients with acute cough. *Cmaj*. 2017;189(2):E50-e5.
17. Hopstaken RM, Stobberingh EE, Knottnerus JA, Muris JW, Nelemans P, Rinkens PE, et al. Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(2):175-83.
18. Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(11).
19. Tonkin-Crine SK, Tan PS, van Hecke O, Wang K, Roberts NW, McCullough A, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:Cd012252.
20. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-20.
21. Verheij ThJM HR, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP et al. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts en Wetenschap*. 2011;54(2):68-92.
22. Berger MY DWN, Vogelenzang R, Wetzels RV, Van Rijn-van Kortenhof NMM, Opstelten W. NHG-Standaard Diverticulitis. *Huisarts en Wetenschap*. 2011;54(9):492-9.
23. Snoeck-Stroband JB ST, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Standaard COPD (Derde herziening) *Huisarts en Wetenschap*. 2015;58(4):198-211.
24. Cals JWJ SI. CRP bij COPD-exacerbaties. *Huisarts en Wetenschap*. 2019;62.
25. Hopstaken R VN, Broek van den N, Verspaandonk K, Meulepas M, Helder C, Keyzer J. CRP-sneltest in de dagelijkse praktijk. *Huisarts en Wetenschap*. 2012;55(9):388-92.
26. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner Y. C-reactive protein (CRP): an important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53(3):364-9.
27. Porfyridis I, Georgiadis G, Vogazianos P, Mitis G, Georgiou A. C-reactive protein,

- procalcitonin, clinical pulmonary infection score, and pneumonia severity scores in nursing home acquired pneumonia. *Respir Care*. 2014;59(4):574-81.
28. Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, Cerundolo N, Prati B, Morelli I, et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2016;16:16.
29. Boere, TM, van Buul, LW, Hopstaken RM, Veenhuizen RB, van Tulder MW, Cals JW, Verheij TJM, Hertogh CPM. Using point-of-care C-reactive protein to guide antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in elderly nursing home residents (UPCARE): study design of a cluster randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:149.