Impact van de point of care CRP-test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk.

Een protocol voor een cluster randomised trial in Vlaamse huisartsenpraktijken en een pilootstudie.

Dr. Merckx Mattia, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Dr. Vaes Bert

Copromotor: Dr. Verbakel Jan

Praktijkopleider: Dr. Vandeput Olivia

Master of Family Medicine 2016 – 2018

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: 2016 – 2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Achtergrond Met een incidentie van 15,9/1000 inwoners per jaar staat pneumonie op de eerste plaats bij de 5 meest voorkomende infectieziekten bij ouderen. Bepaling van C-reactief proteïne (CRP) is superieur aan temperatuur en aantal witte bloedcellen in het aantonen van een bacteriële infectie bij ouderen. Kennisname van de CRP-waarde verlaagt de diagnostische onzekerheid bij de huisarts en leidt tot een aanzienlijk lager antibioticagebruik bij kinderen en volwassenen. Vraagstelling Uitgaande van voorgaande gegevens zou een CRP-sneltest de huisarts kunnen helpen in de diagnose van pneumonie bij ouderen (65+). Deze masterthesis tracht na te gaan of het gebruik van een CRP-sneltest bij ouderen met het vermoeden van een lage luchtweginfectie een verandering teweegbrengt in het aantal antibiotica voorschriften. Methode Artsen uit de groepspraktijk worden gevraagd een CRP-sneltest af te nemen bij ouderen (65+) met een vermoeden van een acute lage luchtweginfectie die voldoen aan de inclusiecriteria. Na anamnese en klinisch onderzoek rapporteren de deelnemende huisartsen of zij een antibioticum zouden opstarten of niet (= pre-test beleid). Na het uitvoeren van de CRP test vermelden ze hun herziene beleid (= post-test beleid). De primaire uitkomst is het percentage patiënten waarbij de arts zijn beleid veranderde. Daarnaast wordt de antibiotica voorschrijvingspercentage van het pre-test beleid met het post-test beleid vergeleken. De resultaten worden getoetst door middel van een audit. Resultaten 33 Patiënten voldoen aan de inclusiecriteria en bestrijken samen een CRP-range van <5 tot en met 276 mg/L. De uitvoering van een POC CRP test leidt in 48% van de consultaties tot een beleidsverandering waarbij in 30% de arts het beleid verandert van antibioticum naar geen antibioticum. Dit leidt tot een reductie van antibioticavoorschriften met RRR van 22%. Volgens de richtlijnen werd geen enkele patiënt met een foutief beleid naar huis gestuurd. Conclusie Het uitvoeren van een POC CRP test zorgt voor een reductie van het aantal antibiotica voorschriften bij 65-plussers die zich presenteren met een acute lage luchtweginfectie in de huisartsenpraktijk. Gezien de kleine studiepopulatie is een uitrol via een cluster randomised controlled trial vereist om deze resultaten te bevestigen. De basis voor het protocol van deze uiteenzetting wordt aangereikt in deze studie. Mesh terms Respiratory tract infection, C-reactive protein, Point of care test, primary care.

Periode 2004 – 07/2017

Background The incidence of pneumonia is 15,9/1000 citizens a year and takes first place in the top five infectious diseases in the elderly. Measurement of C-reactive protein (CRP) is proved to be superior to temperature and white blood cell count in detecting a bacterial infection in the elderly. Acquaintance of CRP leads to less diagnostic uncertainty and less antibiotic prescribing in children and adults. Objective Based on previous data, a point of care CRP test could be helpful for general practitioners in differentiating bacterial from viral lower respiratory tract infections in the elderly (65+). This paper aims to analyze whether the use of a CRP point of care test in seniors with the presumption of a lower respiratory tract infection changes the prescription behavior of antibiotics in general practitioners. Method Doctors from a general practice were asked to perform a point of care CRP test in the older population presenting with a suspicion of a lower respiratory tract infection who met the inclusion criteria. After anamnesis and physical examination, the participating GP's report whether they would start antibiotic treatment or not (= pre-test decision). After the point of care CRP test they mention their revised policy (=post-test decision). Primary outcome is the percentage of patients in whom the GP changed his or her decision to prescribe antibiotics. Furthermore, we compared the antibiotic prescription percentage in pre-test situation and post-test situation. Results 33 Patients met the inclusion criteria and enclose a CRP-range from <5 until 276 mg/L. GP's changed their decision after POC CRP testing in 48% of which 30% was changed from antibiotics to no antibiotics. This was associated with a reduction of antibiotic prescriptions with a RRR of 22%. 7 Out of 10 patients who did not get an antibiotic and 5/10 patients who did get an antibiotic after POC CRP testing were treated correctly, according to the guidelines. Nobody was sent home with an incorrect treatment. Conclusion Performing a POC CRP test reduces the number of antibiotic prescriptions among the elderly (65+) who present with an acute lower respiratory tract infection in general practice. Given the small study population, further research by a cluster randomized controlled trial is required to confirm these results. Finally, a protocol for this investigation is provided in this study. Mesh terms Respiratory tract infection, C-reactive protein, Point of care test, primary care. Period 2004 – 07/2017

“The microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out... In such cases the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted” – Alexander Fleming

Inhoudsopgave

Afkortingen 7

1 Inleiding 8

2 Onderzoeksvraag 9

3 Cluster randomised trial (CRT) 9

3.1 Studiedesign 9

3.2 Studiepopulatie 9

3.2.1 Controlegroep 10

3.2.2 Interventiegroep en verder verloop van de studie 11

3.3 Uitkomstmaat 12

3.4 Rekrutering 12

3.4.1 Steekproefgrootte 12

3.4.2 Randomisatie 13

3.4.3 Blindering 13

4 Pilootstudie 14

4.1 Studiedesign 14

4.2 Kenmerken POC CRP toestel 14

4.3 Uitkomstmaat 14

4.4 Rekrutering 15

4.5 Studiepopulatie 15

4.5.1 Inclusiecriteria 15

4.5.2 Verloop van de studie 15

4.6 Data-collectie 16

4.6.1 Pilootstudie 16

4.6.2 Audit 16

4.7 Informed consent 17

4.8 Ethische commissie 17

5 Resultaten 18

5.1 Pilootstudie 18

5.2 Audit 22

6 Discussie 25

6.1 Resultatenbespreking 25

6.2 Vergelijking met de literatuur 26

6.3 Beperkingen en sterkten 29

7 Conclusie 31
8 Dankwoord 32
9 Literatuur 33
10 Bijlagen 37

Afkortingen

CRP	C-reactief proteïne
POCT	Point Of Care Test = testen tijdens de consultative
AUC	Area Under the Curve
CAP	Community Acquired Pneumonia
CRT	Cluster Randomised Trial
EMD	Elektronisch Medisch Dossier
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
BPM	Beats per minute = hartslagen per minuut
mmHg	millimeter Kwik = niet-SI-eenheid voor het aangeven van de mate van druk
BAPCOC	Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid
AACC	American Association Clinical Chemystrie
e-ID	Elektronische Identiteitskaart
ICPC	International Classification of Primary Care
GMD	Globaal Medisch Dossier
QALY	Quality-Adjusted Life Year
GRACE	Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe

1 Inleiding

Luchtweginfecties behoren tot de meest frequente klachten waarvoor patiënten naar de huisarts stappen.[1] Vaak betreft dit een zelflimiterende virale luchtweginfectie waar een afwachtende houding kan aangenomen worden. Enquêtes tonen echter aan dat 40-75% van de kinderen en volwassenen met een virale respiratoire infectie behandeld worden met een antibioticum.[2] Huisartsen zijn verantwoordelijk voor 80-90% van alle antibiotica voorschriften in Europa waarvan de meeste worden voorgeschreven in het kader van respiratoire infecties.[3] De stijgende prevalentie van resistentie voor antibiotica gecombineerd met de trage ontwikkeling van nieuwe antibiotica zorgt er voor dat de voordelen van antibiotica in het gedrang komen en dat interventies die een correcter antibioticabeleid kunnen teweegbrengen prioriteit worden.[2, 3]

C-reactief proteïne (CRP) is een acuut fase eiwit dat voornamelijk gesynthetiseerd wordt door hepatocyten. De belangrijkste biologische functie van het CRP is het vermogen om pathogenen en beschadigde gastheercellen te herkennen.[4, 5] Omwille van de korte latentietijd (6-8 uur) en een lage halfwaarde tijd ($T_{1/2}$= 9 - 12 uur) kan de concentratie van CRP kan op die manier gebruikt worden om te differentiëren tussen een virale en een bacteriële infectie.[6] CRP point of care testen (POCT) die tijdens een consultatie bij de huisarts uitgevoerd kunnen worden, verminderen de diagnostische onzekerheid en leiden tot een aanzienlijk lager antibioticagebruik. Dit werd beschreven in verschillende meta-analysen die het nut van CRP POC testen bij zowel kinderen als volwassenen onderzochten.[7-10]

Bij ouderen (65+) toonde de CRP-bepaling een hogere oppervlakte onder de curve (Area Under the Curve of AUC) dan temperatuur, totaal aantal witte bloedcellen en aantal neutrofielen om een bacteriële infectie te voorspellen.[5, 11] De AUC voor een CRP bepaling bedraagt 80% en is erg hoog als single test in de huisartsenpraktijk.[12] De odds ratio voor pneumonie met een CRP >20mg/L bedraagt 9,9 en stijgt naar 21,4 bij een CRP>50mg/L.[13] Ouderen (65+) kennen samen met kinderen onder de 1 jaar een verhoogde incidentie van Community Acquired Pneumonia (CAP) en vallen omwille van een verstoorde hoestreflex, verminderd mucociliair transport, een verminderde humorale en cellulaire immuniteit en comorbiditeiten in de hoog-risico categorie.[14, 15]

Op dit moment is het onduidelijk of het gebruik van de POCT CRP test een invloed heeft op het aantal antibiotica voorschriften bij ouderen (65+) met het vermoeden van een acute lage

luchtweginfectie in de huisartsenpraktijk. In deze masterproef gebruiken we het design van een cluster randomised trial om hierin duidelijkheid te scheppen. De haalbaarheid van dit opzet werd getest met een pilootstudie.

2 Onderzoeksvraag

Leidt het gebruik van de POC CRP test bij oudere (65+) met vermoeden van een acute lage luchtweginfectie tot een reductie in het aantal antibioticum voorschriften?

3 Cluster randomised trial (CRT)

3.1 Studiedesign

Het betreft een cluster randomised trial die zal uitgevoerd worden in Vlaamse huisartsenpraktijken.[16] Dit studiedesign werd gekozen om contaminatie tussen interventie- en controlegroep tot een minimum te beperken. Een cluster studie bestaat uit 2 niveaus. Het eerste niveau zijn alle artsen van een deelnemende huisartsenpraktijk die samen een cluster vormen, het tweede niveau zijn de deelnemers, met name de patiënten die beantwoorden aan alle inclusiecriteria cfr. infra.[16] Bovendien betreft dit een tweearmige studie waarbij de eerste arm de controlegroep vormt en de 2^{e} arm de interventiegroep. De controlegroep zal gevraagd worden alle 65-plussers die presenteren met het vermoeden van een lage luchtweginfectie en voldoen aan de inclusiecriteria te inventariseren aan de hand van een vragenlijst (zie bijlage 1). Deze vragenlijst peilt naar een aantal algemene gegevens zoals leeftijd, geslacht en ziekte inschatting zoals beschreven in de NHG-richtlijn en eindigt met de vraag of de behandelende arts deze patiënt naar huis stuurt met een voorschrift voor antibiotica of niet.[14] De interventiegroep doorloopt een gelijkaardig traject met verschil dat er na de anamnese en het klinisch onderzoek een POC CRP test uitgevoerd wordt. Het resultaat en het finale beleid worden ook hier geregistreerd op het formulier dat te vinden is in bijlage 1. Deze vragenlijst kan toegevoegd worden aan de bibliotheek van het elektronisch medisch programma waarmee gewerkt wordt zodat het digitaal ingevuld en doorgestuurd kan worden.

3.2 Studiepopulatie

Deelnemende artsen krijgen een CRP-sneltest toestel ter beschikking gesteld gedurende het verloop van de studie en dienen te voldoen aan volgende inclusiecriteria:

Arts werkzaam in een Vlaamse huisartsenpraktijk

Arts beschikt over een Elektronisch Medisch Dossier (EMD)

De arts registreert gecodeerd en zorgt ervoor dat parameters zoals temperatuur, bloeddruk en hartslag nauwkeurig worden bijgehouden in het EMD.

Naar analogie van de NHG-richtlijn 'Acuut Hoesten' en de Minerva aanbevelingen moeten deelnemende patiënten beantwoorden aan alle volgende inclusiecriteria:[13, 14]

1. Leeftijd ≥ 65 jaar
2. Nieuwe hoest sinds < 21 dagen
3. Met minimum 1 van volgende tekenen: Ademhalingsgebonden pijn, tachypnee, afwijkende longauscultatie, temperatuur boven 38,5°C of onder 36°C en/of algemene symptomen (hoofdpijn, spierpijn, zweten).
4. Vermoeden van lage luchtweginfectie volgens de huisarts

Patiëntengroepen die geëxcludeerd worden uit deze studie betreffen:

1. Immuungecompromitteerde patiënten
2. Patiënten met leverfalen, aangezien het CRP voornamelijk in de lever geproduceerd wordt.[4]

3.2.1 Controlegroep

De deelnemende artsen worden op de hoogte gebracht van de NHG-richtlijn Acuut hoesten en de BAPCOC aanbevelingen wat betreft de behandeling van een pneumonie.[14, 17] Deze richtlijn behelst de volwassen populatie waardoor enige nuance vereist is in de interpretatie bij het extrapoleren van deze richtlijn naar de oudere bevolking. De arts legt het doel van de studie uit aan de patiënt waarna de patiënt zijn toestemming kan geven. Deze toestemming wordt geregistreerd door het ondertekenen van een informed consent. Na een uitgebreide anamnese en grondig klinisch onderzoek vult de arts samen met de patiënt een vragenlijst in. Praktijken die in de controlegroep zitten krijgen hetzelfde invulformulier als de interventiegroep. De vragenlijst inventariseert enkele gegevens over de betrokken populatie zoals leeftijd en geslacht, de aanmeldingsklacht en hoelang de symptomen reeds aanwezig zijn. De arts wordt op dit moment gevraagd welk beleid hij verkiest: antibiotica – geen antibiotica – uitgesteld antibiotica. Daarna wordt de vragenlijst elektronisch doorgestuurd naar de data collecteerder.

3.2.2 Interventiegroep en verder verloop van de studie

De NHG-richtlijn maakt onderscheid tussen laag, intermediair of hoog risico op het verloop van een gecompliceerde lage luchtweginfectie (bijlage 3) en beveelt aan om bij elke matig zieke met minimum 1 van volgende bevindingen een point of care CRP test uit te voeren:

- Eenzijdige auscultatoire afwijkingen
- Infiltraat op Rx thorax
- Beloop langer dan 7 dagen met koorts en hoesten

Matig ziek wordt niet verder beschreven maar onderscheidt zich van ernstig zieke ouderen die zich presenteren met koorts gecombineerd met tachypnee (>25 ademhalingen per minuut), tachycardie (>100bpm), hypotensie (<90/60mmHg) of verwardheid of sufheid.[14] De ernstig zieke patiënten met vermoeden van CAP behoeven in principe geen CRP-sneltest en krijgen meteen een antibioticum voorgeschreven of doorverwezen naar 2e lijn. In deze studie adviseren we tevens een CRP-sneltest uit te voeren bij een licht of ernstig zieke patiënt indien twijfel over de diagnose. Dan volgt de CRP-sneltest. De afname van deze test gebeurt met behulp van een éénmalige vingerprik waarbij capillair bloed wordt opgezogen in een cartridge. Deze wordt in de analyser geplaatst en binnen de 5 minuten is het CRP resultaat bekend. Mits de CRP-sneltest toestellen gekoppeld worden aan een erkend laboratorium, dat de kwaliteit van de POCT bewaakt, kunnen de CRP-resultaten gekoppeld worden aan het Rijksregisternummer van de patiënt en zo geïntegreerd worden in het EMD. Indien deze ontwikkeling nog niet op punt staat op het moment van de datacollectie dient de behandelende arts het CRP-resultaat op hetzelfde formulier onder de stippenlijn in te vullen (bijlage 1). Tot slot omcirkelt de arts het beleid dat hij met dit CRP-resultaat verkiest.

Om accurate, reproduceerbare en betrouwbare resultaten te bekomen dienen POC testen te voldoen aan een aantal vereisten die tevens ook essentieel zijn voor de wettelijke regularisatie van een POC test. Zo moet er een samenwerking bestaan voor de analyse van de POC test met een centraal, erkent laboratorium en moet een persoon van dit laboratorium, de POC-coördinator één of meerdere trainingssessie(s) organiseren om gebruikers te educeren omtrent het gebruik van de POC test. Volgens de AACC (American Association Clinical Chemystrie), ligt de grootste uitdaging van een POC test in de uitvoering ervan. Normaliter gebeurt dit door een laborante maar zal nu door een arts of een medisch assistente uitgevoerd worden. Hiervoor is training en educatie nodig. De AACC ijvert daarom erg voor de juiste competentie van het uitvoerend personeel en het strikt opvolgen van de test procedure.[18] Daarnaast moet er op regelmatige basis een kwaliteitscontrole plaatsvinden dat zowel een

controle van de technische instrumenten als een ijking met een controle staal omvat. Vervolgens hoort er gewerkt te worden met een bestaand protocol waarbij in de CRT de patiënt geïdentificeerd wordt door het uitlezen van zijn elektronische identiteitskaart (e-ID). De behandelende arts identificeert zichzelf door een barcode in te scannen zodat patiënt en behandelende arts aan elkaar gekoppeld worden. Als er geen e-ID beschikbaar is zorgt een vooraf geprinte barcode voor de identificatie van de patiënt en kan dit door de POC-coördinator aan de juiste patiënt gekoppeld worden. Ten slotte is een koppeling tussen het EMD en de resultaten van de POC test onmisbaar.[19, 20]

3.3 Uitkomstmaat

Als primaire uitkomstmaat geldt het aantal antibiotica voorschriften tijdens de eerste consultatie in de controle en interventiegroep. Secundair wordt gekeken naar het aantal herconsultaties binnen de 28 dagen na onset, naar aanvragen van extra technische onderzoeken en naar antibiotica voorschriften die later voorgeschreven werden voor dezelfde problematiek.

3.4 Rekrutering

De rekrutering van interventie- en controlepraktijken zal gebeuren aan de hand van een 1:1-verhouding.

3.4.1 Steekproefgrootte

Om de steekproefgrootte te kunnen inschatten werd een sample size berekening uitgevoerd conform met het primaire eindpunt met behulp van volgende tool: http://www.sample-size.net/sample-size-proportions/.

In 2015 bedroeg het incidentiecijfer voor pneumonie bij 65-plussers volgens de Intego-databank 89.09/1000 patiënten/jaar. Deze komen overeen met ICPC-codes voor lage luchtweginfecties R78 (bronchitis) en R81 (pneumonie). Hiervan werd 74% behandeld met antibiotica. Dit komt overeen met een kans P0 = 0,74 om behandeld te worden met antibiotica bij het doormaken van een lage luchtweginfectie. Deze beide cijfers gaan over het aantal episoden per jaar en niet het aantal patiënten per jaar. Een patiënt kan immers meerdere keren per jaar een pneumonie krijgen en daar meerdere keren per jaar voor behandeld worden met een antibioticum.[1] Na toepassing van een POC CRP test gaan we ervan uit dat het aantal

antibiotica voorschriften daalt. Naar analogie van de meta-analyse van Y. Huang et al, 2013 veronderstellen we dat de kans P1 op een antibacteriële behandeling bij een lage luchtweginfectie daalt naar 56% waardoor P1 = 0,56. Met een power (1- β), die de terecht positieven weergeeft = 80% en een significantieniveau α = 5% betekent dit dat we in een 1:1 randomisatie 120 patiënten per arm nodig hebben.[8] Bij een CRT is de correctie voor het clustering effect cruciaal, de Variance Inflation Factor (VIF = 1+(m-1)x ρ) bedraagt 3,34 met een intracluster correlation coëfficiënt van ρ = 0,06 zoals beschreven in gelijkaardige studies.[21, 22] Per clustergrootte m = 40 patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria komt dit overeen met 401 (=120x3,34) patiënten per arm of een totaal aantal patiënten van 802. Om een cluster effect verder te omzeilen en valide resultaten te kunnen bekomen zijn minimum 4 clusters per arm nodig. Gaan we uit van 15% van de patiënten loss to follow-up, dan zal de totale populatie bestaan uit 923 (=(802x0,15)+802) patiënten. Grosso modo komt dit neer op 24 clusters met 40 patiënten waarvan 12 in de controlegroep en 12 in de interventiegroep. Of een totale onderzoekspopulatie van 960 patiënten.

3.4.2 Randomisatie

Bij deze CRT wordt niet gerandomiseerd op persoonsniveau maar op huisartsenpraktijk omwille van de moeilijk te blinderen interventie.[23] De deelnemende praktijken worden at random ingedeeld in controle- of interventiegroep. Elke huisartsenpraktijk vormt één cluster waarbij alle deelnemende patiënten en artsen tot éénzelfde groep behoren. Vervolgens worden in elke cluster alle patiënten geselecteerd die voldoen aan de inclusiecriteria.

3.4.3 Blindering

Blindering in deze studie wordt als onmogelijk geacht gezien de interventie bestaat uit een vingerprik. Zo is het voor de deelnemende patiënt en arts meteen duidelijk onder welke studiearm zij vallen. Niet blinderen in deze studie zorgt niet voor het beïnvloeden van de CRP-resultaten. Indien de datacollectie digitaal kan gebeuren zal elk CRP-resultaat gekoppeld worden aan het Rijksregisternummer van de patiënt en kan daarna gecodeerd doorgestuurd worden naar de data collecteerder via een trusted third party zoals eHealth.

4 Pilootstudie

4.1 Studiedesign

Het studiedesign voor de pilootstudie, die dient als haalbaarheidsstudie betreft een before-after trial die uitgevoerd wordt tijdens éénzelfde consultatie. De huisartsenpraktijk in deze studie betreft een landelijke Vlaamse groepspraktijk te Tremelo met twee vaste artsen en twee huisartsen in opleiding met elke voormiddag administratieve ondersteuning van een secretaresse. De huisartsenpraktijk is een erkende Intego-praktijk en omvat naast de artsen nog twee psychologen en één diëtiste die het team vervolledigen. Het totale aantal actieve GMD's in 2017 bedroeg 2500 en is representatief voor de doorsnee Vlaamse populatie. Daarnaast wordt gewerkt met CareConnect als Elektronisch Medisch Dossier sinds april 2016.

4.2 Kenmerken POC CRP toestel

In deze studie werd gewerkt met het Alere Afinion^{TM} CRP AS100 toestel en Afinion Test Cartridges uit een glazen capillair van 1,5µl en een reagenscontainer met een automatische hematocrietcorrectie. CRP-waarden kleiner dan 5 worden door het toestel weergegeven als <5, de hoogste bereik van dit toestel ligt op een CRP-waarde van 200 mg/L.[24] De artsen in de praktijk zijn vertrouwd met de werking van het Alere Afinion toestel en er is een codex beschikbaar die uitleg geeft bij de verschillende mogelijke foutmeldingen van het toestel. Bovendien blijkt uit onderzoek van Dr. Jan Verbakel en de nieuwe NICE-guideline van 2016 dat de Afinion AS100 Analyser betrouwbaar en gebruiksvriendelijk is.[11, 25-26] Meetapparatuur werd voor aanvang van de datacollectie in deze studie geijkt volgens vooropgestelde procedure van de fabrikant en tijdens de studieperiode werd het CRP-toestel 1x gecontroleerd met behulp van bijgeleverde testcassette.

4.3 Uitkomstmaat

Als primaire uitkomstmaat wordt nagegaan of de huisarts zijn post-test therapie veranderde in vergelijking met de pre-test therapie bij de eerste consultatie. Daarnaast werd een verschil in antibiotica voorschriften tussen pre- en post-test groep onderzocht en werd er nagegaan of dit naar analogie met de richtlijnen was. De afkapwaarden voor het al dan niet opstarten van antibiotica alsook het onderscheid tussen matig en ernstig zieke patiënten werden bijgevoegd

in bijlage 3. Dit zijn de cut-off waarden die NHG-richtlijn aanbeveelt voor volwassenen en nu getoetst zullen worden bij ouderen.

4.4 Rekrutering

De studie verloopt over een tijdspanne van vijf maanden van 01/10/2017 tot en met 28/02/2018. Alle patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria worden geïncludeerd. De pilootstudie is een éénarmige studie waarbij de studiepopulatie zowel als controle- en interventiegroep fungeert.

4.5 Studiepopulatie

4.5.1 Inclusiecriteria

De inclusiecriteria zijn identiek aan deze die beschreven werden onder 3.2 Studiepopulatie.

4.5.2 Verloop van de studie

In deze studie wordt gebruikt gemaakt van één patiëntenpopulatie die én de interventie zal doorlopen én als controlegroep fungeert. Het opzet kent hetzelfde begin zoals beschreven in de *3.2.1 Controlegroep* van de cluster randomised trial maar gebruikt het invulformulier van bijlage 2. Het beleid van de behandelend geneesheer antibiotica, geen antibiotica of uitgesteld antibiotica noemen we het pre-test beleid ervanuit gaande dat het beleid vóór het uitvoeren van de point of care CRP test het beleid zou zijn mits er geen CRP-sneltest voor handen zou zijn. Het pre-test beleid komt overeen met het controlebeleid van de cluster randomised trial. Alle patiënten die het eerste deel van de studie afgerond hebben doorlopen daarna automatisch de interventie. Deze interventie verloopt gelijkaardig als deze van de interventiegroep van de CRT, beschreven in *3.2.2 Interventiegroep en verder verloop van de studie* met uitzondering dat deze datacollectie niet elektronisch gebeurd. Na het uitvoeren van de POC CRP test wordt de arts opnieuw gevraagd welk beleid hij verkiest: antibiotica, geen antibiotica of uitgesteld antibiotica en moet er nog één additionele vraag beantwoord worden. “Wie nam het initiatief voor het uitvoeren van de CRP-sneltest?” Veel patiënten weten uiteindelijk dat er een CRP-sneltest in de praktijk voor handen is en een bescheiden aantal is dan ook zelf vragende partij om via deze test ernstige oorzaken uit te sluiten. Dit behelst een andere insteek waarbij de arts van oordeel is dit niet nodig is en waarbij de patiënt mogelijks niet voldoende ziek wordt ingeschat. Deze resultaten worden dan ook geëxcludeerd. Ter informatie voor de artsen in de praktijk werden tevens de antibiotica richtlijnen van de

BAPCOC toegevoegd, deze studie dient echter niet om na te gaan of het juiste antibioticum werd opgestart of niet.[18] Omdat bepaalde vormen van pneumonieën zoals aspiratiepneumonieën frequenter voorkomen bij ouderen wordt er qua therapie altijd aanbevolen de anaerobe bacteriën mee te dekken door toevoegen van een bètalactamase.[16, 27-28]

4.6 Data-collectie

4.6.1 Pilootstudie

De studie verliep over een tijdspanne van 5 maanden van 01/10/2017 – 28/02/2018.
Alle data werden op papier verzameld en werden manueel ingevoerd in Excel for Mac 2011. Voor de CRT zal de verzameling elektronisch gebeuren. Als primaire uitkomst werd gekeken naar een beleidsverandering. Deze kan zijn van pre-test antibiotica naar post-test geen antibiotica indien CRP ≤ 20 mg/L of van pre-test geen antibiotica naar post-test wel antibiotica indien CRP >100 mg/L. Voor alle CRP-waarden tussen de 20 en 100mg/L beveelt de richtlijn aan antimicrobiële therapie op te starten afhankelijk van de klinische bevindingen maar is de diagnostische waarde groter naarmate de uitslag de grenswaarden benadert.[15]In de studie van Cals, 2010 wordt aanbevolen in deze range van CRP waarden een uitgesteld antibioticum voor te schrijven.[28] In deze pilootstudie werd het al dan niet voorschrijven van antibiotica bij een CRP-waarde tussen 20 en 100mg/L overgelaten aan de discretie van de behandelende arts.

4.6.2 Audit

Om ervoor te zorgen dat de onderzochte populatie overeenkomt met de epidemiologisch beschikbare gegevens werd een audit uitgevoerd die het aantal diagnosen van lage luchtweginfectie met ICPC-code R78 en R81 in het jaar 2017 vergelijkt met het cijfer van de Intego-databank in 2015.[1] Daarnaast werd een tweede audit uitgevoerd die de incidentie en het antibioticagebruik voor acute lage luchtweginfecties bij ouderen in de periode van 01/10/2017 – 28/02/2018 vergelijkt met dezelfde periode van het jaar voordien (01/10/2016 – 28/02/2017). Deze vergelijking werd gemaakt om zeker te zijn dat de éénmalige audit niet op een toevalsbevinding berustte. Om te beginnen werd de actieve patiëntenpopulatie gefilterd waarbij een globaal medisch dossier (GMD) afgesloten werd in het jaar waarop de audit betrekking heeft. Hieruit werd verder gegaan met de patiënten die bij aanvang van die periode (steeds 1 oktober) 65 jaar of ouder waren. Daarna werd achterhaald welke van deze patiënten

op consultatie kwamen in de periode van 1 oktober tot en met 28 februari. Bij deze overblijvende populatie werd er tenslotte gefilterd op patiënten wiens evaluatie in het SOEP-model (subjectief, objectief, evaluatie, planning) ingevuld werd als “pneumonie” of “lage luchtweginfectie” of “longontsteking” of “bronchitis”. Al deze termen behoren tot ICPC-code R78 of R81. De statistische tool waarvan CareConnect zich bedient maakte het niet mogelijk om de evaluatie aan een datum te koppelen. Dit wil zeggen dat alle patiënten die voldoen aan voorgaande criteria en ‘ooit’ de evaluatie pneumonie of longontsteking of lage luchtweginfectie of bronchitis gehad hebben, maar niet zo zeer tijdens het contact waarvoor ze consulteerden tussen 1 oktober en 28 februari, geïncludeerd werden in deze zoekopdracht. Daarom bestond de laatste stap van de audit uit een manuele data-extractie van patiënten die de evaluatie R78 of R81 in de periode van 01/10/2016 – 28/02/2017, dan wel 01/10/2017 – 28/02/2018 kregen. Een printscreen van de zoekopdrachten voor de audit is te zien in bijlage 6 en bijlage 7.

4.7 Informed consent

Het informed consent voor deze pilootstudie werd geannexeerd in bijlage 4.

4.8 Ethische commissie

Een aanvraag bij de Ethische Commissie voor de cluster randomised controlled trial dient nog te gebeuren. De aanvraag voor de pilootstudie werd goedgekeurd door de Opleidingsspecifieke Begeleidingscommissie van de opleiding Master in de Huisartsgeneeskunde (Leuven) voor het pilootproject met als referentienummer mp19360. Een printscreen van het protocol en de goedkeuring worden weergegeven in bijlage 8 en 9.

5 Resultaten

5.1 Pilootstudie

Een totaal van 37 patiënten namen deel aan de studie. Hiervan werden er 33 patiënten geïncludeerd met gemiddelde leeftijd van 70 jaar waaronder 42,4% vrouwen. De jongste patiënt is 65 jaar, de oudste 85 en de verdere spreiding wat betreft leeftijd wordt weergegeven in Tabel 1. Tabel 2 en 3 geven de aanmeldingsklacht en parameters weer. De geregistreerde CRP-waarden gaan van <5 tot 276 mg/L en worden weergegeven in Figuur 1 met onderscheid tussen mannen en vrouwen. Alle CRP-testen, behoudens één, werden aangevraagd door de behandelende arts. Het resultaat van de patiënt die zelf vragende partij was voor een CRP test werd geëxcludeerd. Daarnaast werden nog 3 andere resultaten geëxcludeerd vanwege leeftijd jonger dan 65 jaar en een immuungecompromitteerde patiënt onder chemo behandeling. Alle gegevens zijn compleet en gecorrigeerd voor outliers. Binnen deze studie werden geen overlijdens gerapporteerd. De volledige data-verzameling wordt weergegeven in bijlage 5.

Tabel 1: Leeftijdsspreiding

Leeftijdsklasse	Aantal kandidaten	Aantal mannen	Aantal vrouwen
65-69	12	4	8
70-74	9	8	1
75-79	7	4	3
80-84	4	2	2
85-89	1	1	0
90-94	0	0	0
TOTAAL	33	19	14

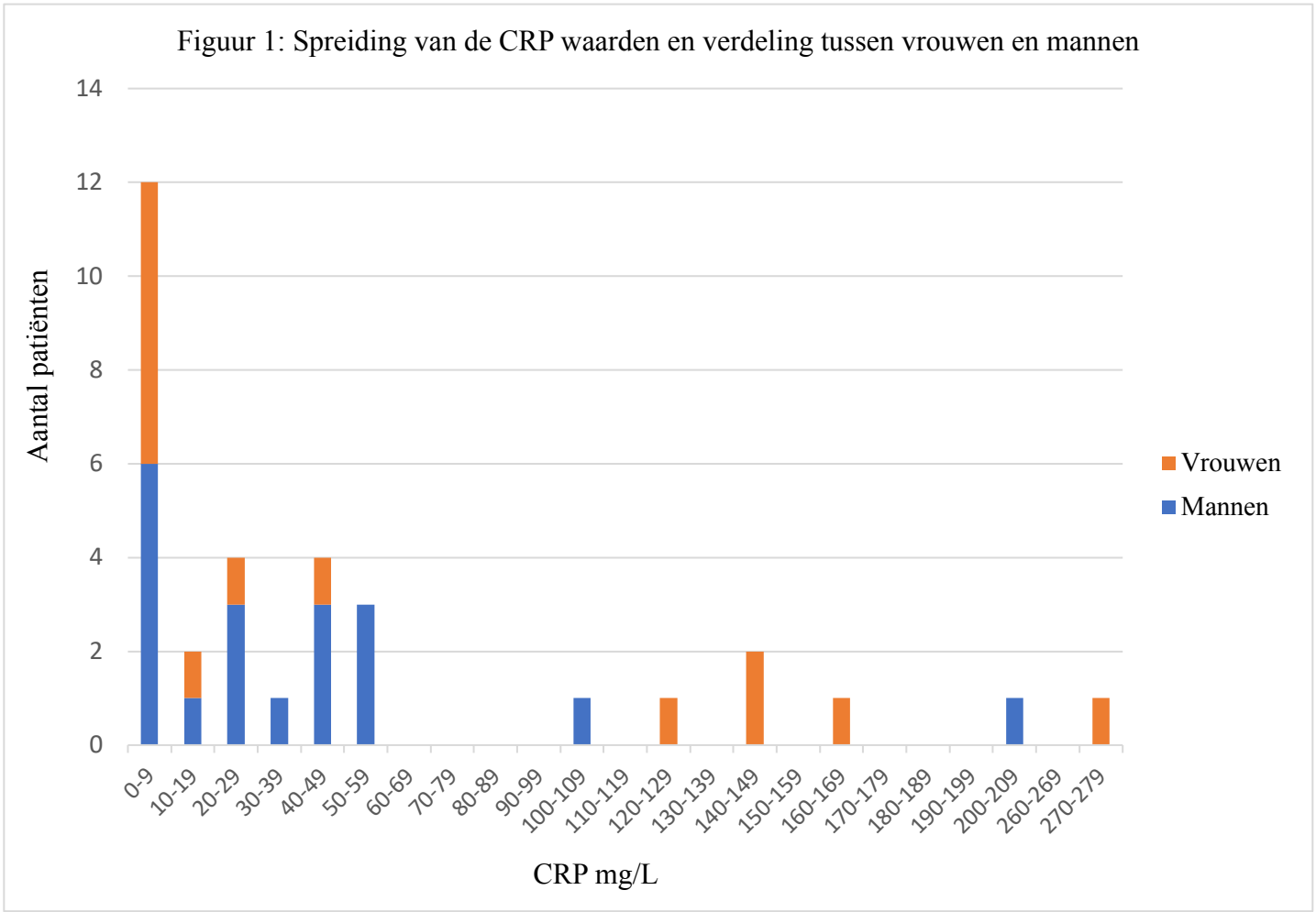
Tabel 2: Patiënten kenmerken – Aanmeldingsklacht

Presentatieklacht	Aantal patiënten	
	Absoluut	Relatief (%)
Hoest	33	100 %
Dyspnee	12	36 %
Koorts	10	30 %
Ademhalingsgebonden pijn	2	6 %
Algemene symptomen (hoofdpijn, spierpijn, zweten)	5	15 %

Tabel 3: Patiënten kenmerken – Parameters

Parameter	Aantal patiënten	
	Absoluut	Relatief (%)
Hartslag		
Niet gecodeerd	14	42,4 %
Tachycard (>100bpm)	7	21,2 %
Normocard (60 – 99 bpm)	12	36,4 %
Bradycard (<60 bpm)	0	0 %
Bloeddruk		
Niet gecodeerd	23	70 %
Normotensief	5	15 %
Hypotensief (<90/60 mmHg)	0	0 %
Hypertensief (>140/90 mmHg)	5	15 %
Temperatuur		
Niet gecodeerd	25	76 %
Normaal	7	21 %
>38,6°C	0	0 %
<36°C	1	3 %
Afwijkende longauscultatie	19	58 %

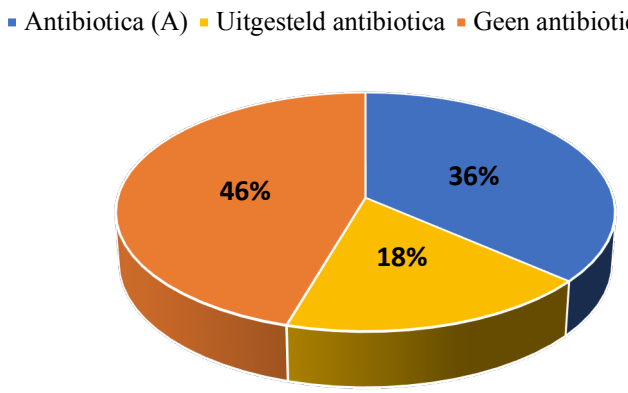
Figuur 1: Spreiding van de CRP-waarden en verdeling tussen vrouwen en mannen



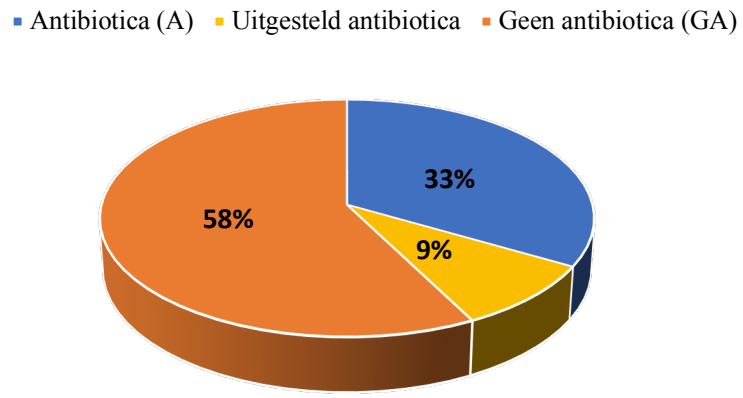
Terwijl duidelijk zichtbaar is dat al de patiënten parameters ondermaats gecodeerd worden werd er bij geen enkele patiënt van de onderzoekspopulatie bradycardie, hypotensie of koorts geobjectiveerd. Doorgaans presenteerden de patiënten zich met een normo- tot tachycardie, met een normo- tot hypertensie en met een normale temperatuur.

Figuur 2 en 3 geven het beleid voor en na het uitvoeren van de point of care CRP test weer. Om verdere berekeningen eenvoudiger te maken gaan we ervan uit dat een uitgesteld antibioticum gelijkgesteld wordt aan onmiddellijk antibiotica voor te schrijven. Deze studie gaat immers over het voorschrijven van antibiotica en niet de inname ervan. Dan bekomen we volgende percentages:
In 54% van het pre-test beleid schrijft de arts een antibioticum voor.
In 42% van het post-test beleid schrijft de arts een antibioticum voor.
Dit is een daling van 12%.

Figuur 2: Pre-test Beleid

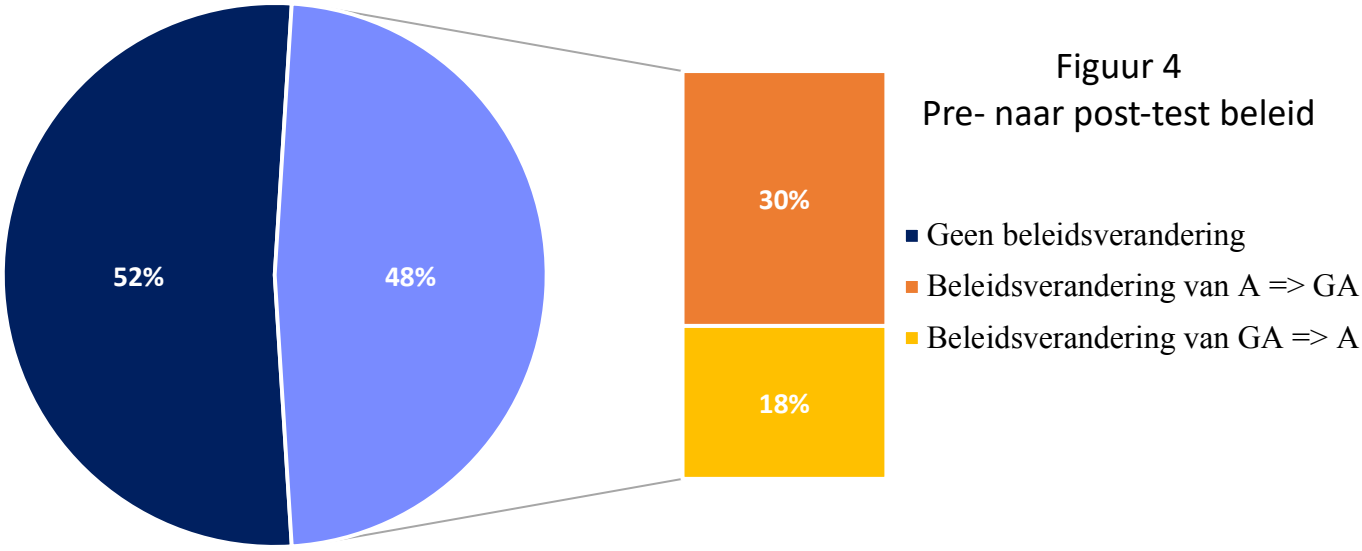


Figuur 3: Post-test Beleid



Als we de kans/het risico om een antibioticum voorgeschreven te krijgen voor en na de interventie vergelijken en we beschouwen dat nodeloos antibiotica voorschrijven schade (nevenwerkingen, anafylaxie en resistentieontwikkeling) kan berokkenen aan de betrokken patiënt, dan kunnen we de risico reductie berekenen die de POC CRP test met zich mee brengt.
De absolute risico reductie (ARR) bedraagt dan = 54% – 42% = 12%
Het relatieve risico (RR) = 42/54 = 0,78
Waardoor de relatieve risico reductie (RRR) = 12/54 = 22%

Bij 17 van de 33 patiënten (52%) bleef het beleid pre- en post-test hetzelfde. Bij de overige 16 patiënten (48%) vond wel een beleidsverandering plaats, gerepresenteerd in figuur 4. Hiervan kregen 10 patiënten (30% = 10/33) van de patiënten waarbij de arts initieel een antibioticum nodig achtte (zo nodig uitgesteld) geen antibioticum voorschrift mee naar huis. De overeenkomstige CRP-waarden van deze 10 patiënten waren allen ≤ 22 mg/L. 6 Patiënten (18%) waarbij aanvankelijk niet aan antibacteriële therapie gedacht werd, werden toch naar huis gestuurd met een antibioticum voorschrift. Van deze 6 patiënten hadden 3 patiënten een CRP-waarde > 100 mg/L, van de overige 3 patiënten kreeg één patiënt antibiotica omwille van een expliciete eis van patiënt zelf, de overige 2 patiënten hadden een CRP-waarde van 39 en 48 mg/L en werden door de arts als voldoende ziek ingeschat om een antibacteriële behandeling op te starten.



Figuur 4
Pre- naar post-test beleid

Het post-test beleid met hun overeenkomstige CRP-waarden wordt weergegeven in tabel 4. Van alle patiënten die in het post-test beleid antibiotica kregen waren er 7 die correct behandeld werden volgens de richtlijnen. Dit vakje kleurt groen in tabel 4 in de kolom ‘antibiotica’. Van alle patiënten die geen antibiotica kregen in het post-test beleid werden er 14 behandeld volgens een correct beleid. Ook dit vakje werd groen gekleurd in tabel 4 maar dan in de kolom ‘geen antibiotica’. Dit wil zeggen dat 7 op 10 patiënten die geen antibiotica kregen en 5 op 10 patiënten die wel antibiotica kregen correct behandeld werden volgens de NHG-richtlijnen. Over de patiënten die vallen binnen de groep 20 < CRP ≤ 100 kan geen

accurate uitspraak gedaan worden aangezien de NHG-richtlijn en de NICE-guideline hier de klinische besliskunde van de behandelende arts vooropstelt. Geen enkele patiënt werd naar huis gestuurd met een fout beleid, dit zou het geval zijn indien een CRP-waarde boven de 100 mg/L gevonden werd en geen antibioticum opgestart werd of wanneer een CRP-waarde onder 20 mg/L gedetecteerd werd en toch een antibioticum voorgeschreven werd. Deze vakjes kleuren rood in tabel 4.

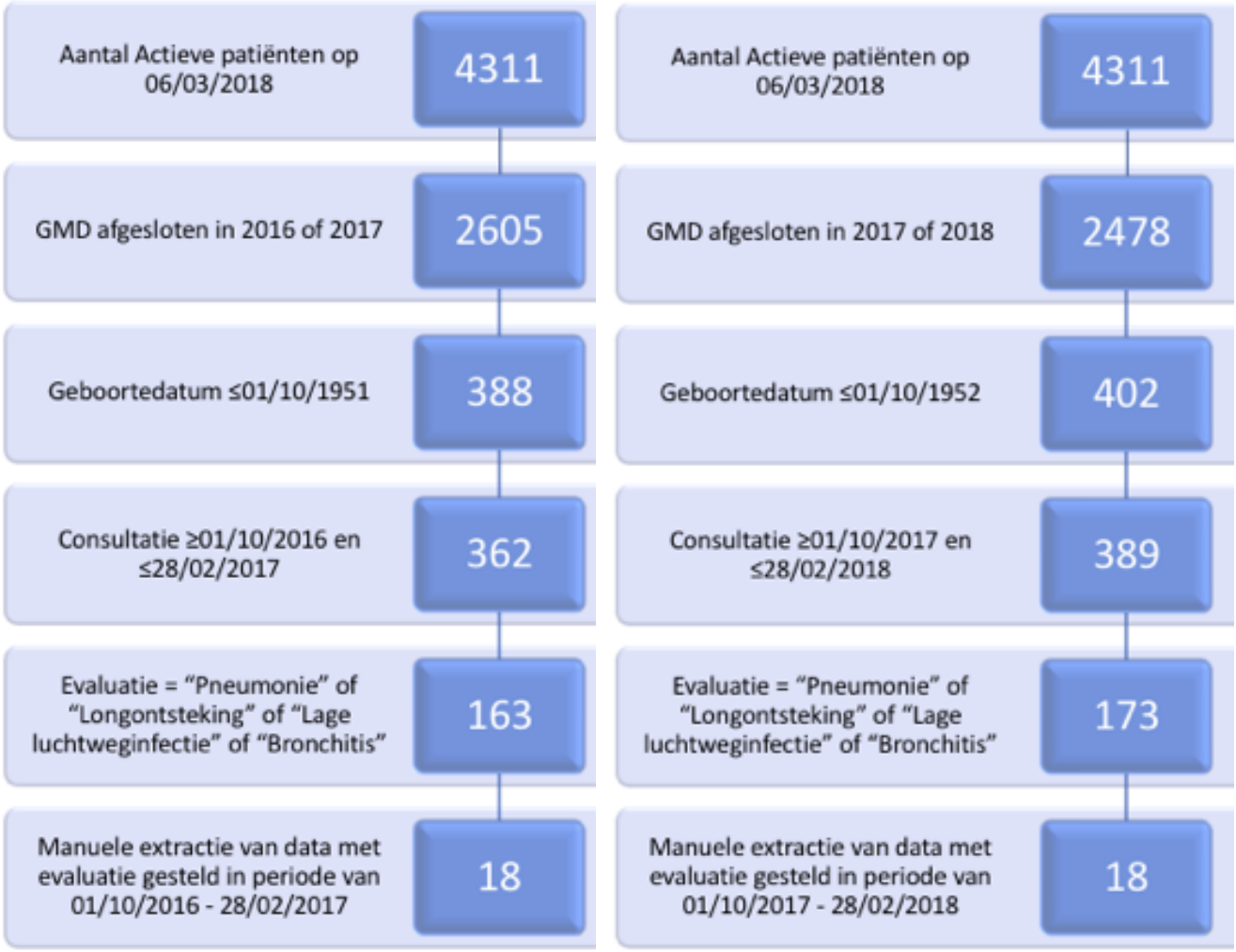
Tabel 4: Post-test beleid met bijhorende CRP-waarden

CRP-waarde (mg/L)	Antibiotica	Geen Antibiotica	Totaal
CRP ≤ 20	0	14	14
20 < CRP ≤ 100	7	5	12
100 > CRP	7	0	7
Totaal	14	19	33

5.2 Audit

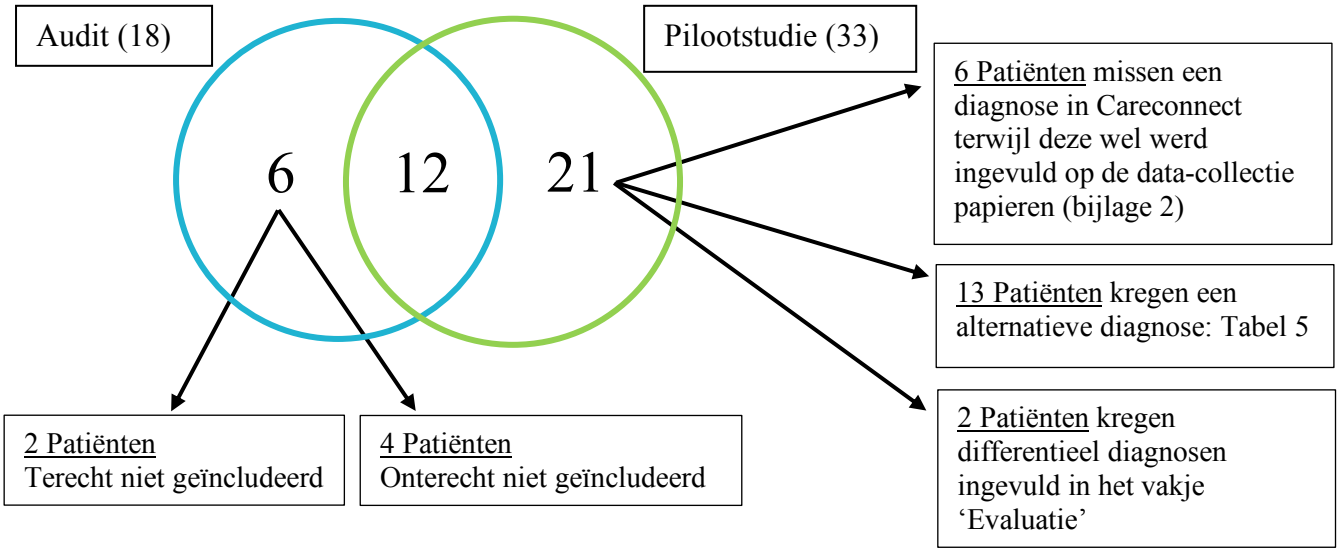
Een vergelijkende audit werd uitgevoerd op 06/03/2018 en dient om te controleren of de geïncludeerde populatie terecht geïncludeerd werd. De details van de zoekopdracht worden weergegeven in bijlage 6 en 7. De uitkomsten van de zoekresultaten van 2017 – 2018 en de vergelijking met 2016 – 2017 zijn hieronder in figuur 5 te vinden.

Figuur 5: Audit 2016 – 2017 Audit 2017 – 2018



Betreffende de periode 01/10/2017 – 28/02/2018:
Na manuele data extractie van de audit werden 12 van de 18 patiënten behandeld met een antibioticum. Dit komt neer op 6,5 patiënten op 10 is beduidend hoger dan 4,2 patiënten op 10 die na de CRP-sneltest een antibioticum voorgeschreven kregen in de pilootstudie.
In een poging om de incidentie van lage luchtweginfecties bij 65-plussers te berekenen komen we uit op 4,5% (=18/402) of 45/1000 patiënten per 5 maanden. De audit van een jaar voordien toont een gelijkaardige incidentie van 4,6% (=18/388).

Van de 18 personen die een bronchitis/pneumonie/ longontsteking/ lage luchtweginfectie opliepen in de periode 1/10/2017 – 28/02/2018 was er één persoon die 2 episodes met bronchitis doormaakte. Na samenleggen van de resultaten van de audit en de resultaten van de pilootstudie kwamen er 12 gemeenschappelijke patiënten naar voor. Deze overlap wordt weergegeven in figuur 6.



Figuur 6: Verzameling patiënten die uit de audit van 2017 – 2018 komen en die geïncludeerd werden in de pilootstudie.

Dit betekent dat 21 patiënten uit de pilootstudie die een lage luchtweginfectie hadden, geen diagnose R78 of R81 gekregen hebben. Na doorlichting van al deze patiënten blijkt dat het vakje 'Evaluatie' van het SOEP-model in 6 gevallen leeg bleef terwijl er op het invulformulier (bijlage 2) wel een diagnose gesteld werd. In 2 gevallen werd het vakje evaluatie gebruikt om de differentieel diagnosen in te vullen en bij 13 patiënten werd een alternatieve diagnose gesteld. Deze worden samen met hun frequentie weergegeven in Tabel 5. Van de 12 gemeenschappelijke patiënten kregen 3 patiënten een antibioticum, daarbij kregen er nog 11 van de 21 overblijvende patiënten in de pilootstudie een antibioticum.

Tabel 5: Alternatieve diagnosen als Evaluatie in het SOEP-model tijdens de pilootstudie

Evaluatie	Absoluut aantal	Evaluatie	Absoluut aantal
Mycoplasma infectie	1	Virale hoest	3
Infectieuze astma opstoot	1	Infectieuze COPD-exacerbatie	1
Pneumonie	4	Valling	1
Longen	1	Indien niet beter terugkomen	1

Figuur 6 toont ook dat er 6 patiënten een diagnose R78 of R81 gekregen hebben zonder geïncludeerd te worden in de pilootstudie. Hieronder behoren 2 patiënten die gecatalogeerd kunnen worden onder de categorie 'licht ziek' waarvoor, in overeenstemming met de richtlijnen, inderdaad geen POC CRP test vereist is. De 4 overige patiënten kunnen, op basis van het EMD, als voldoende ziek ingeschat worden omdat bij alle 4 een antibioticum opgestart werd zonder een POC CRP test uit te voeren. Deze 4 patiënten werden onterecht niet geïncludeerd.

6 Discussie

6.1 Resultatenbespreking

Het invoeren van de POC CRP test leidt tot een relatieve risico reductie van 22% voor het nodeloos toedienen van antibiotica en geeft rechtstreeks een reductie van 12% betreffende antibiotica voorschriften. Daarnaast krijgen 6 patiënten, die initieel geen antibioticum kregen, na de POC CRP test wel antibiotica voorgeschreven. Deze beleidsverandering bleek in alle 6 patiënten gewettigd. De POC CRP test zorgt dus voor een correct beleid. Bij alle geïncludeerde patiënten werd een correct beleid opgesteld, conform de guidelines.

Bij vergelijking van de cijfers van de audit met de incidentiecijfers van de Intego-databank komt dit na herberekening voor 1 jaar goed overeen. In deze audit wordt een incidentie van 45/1000 patiënten per 5 (winter)maanden voor lage luchtweginfectie. Om dit resultaat te extrapoleren naar 1 jaar wordt dit resultaat vermenigvuldigd met twee. Gezien er in de zomermaanden minder lage luchtweginfecties voorkomen is dit een aanvaardbare extrapolatie. Zo bedraagt de incidentie 90/1000 patiënten per jaar, wat erg goed overeenstemt met het Intego-databank cijfer van 89,09/1000 patiënten per jaar. Uit onze audit blijkt dat van deze populatie 65% een antibiotische behandeling krijgt in vergelijking met 74% van de Intego-databank.[1] In de pilootstudie krijgt 42% (post-test) een antibioticum voorgeschreven waarvan de helft een CRP-waarde bevat ≤ 100 mg/l. Drie mogelijke verklaringen worden naar voor gebracht waarom de deelnemende artsen toch opteerden voor een antibiotische behandeling ondanks een CRP-resultaat ≤ 100 mg/l. Eerst en vooral is er een verschil in comorbiditeiten tussen verschillende patiënten. Patiënten boven de 65 jaar vertonen gemiddeld twee chronische ziekten, na 75 jaar zijn er dat gemiddeld vier. Zo geven patiënten met comorbiditeiten als COPD en diabetes mellitus een ander risicoprofiel dan deze met osteoporose en urine-incontinentie. Het ligt voor de hand dat in deze context de ene

pneumopathie de andere niet is.[29] Een tweede verklaring is de veeleisende patiënt die druk uitoefent op de huisarts tot het voorschrijven van een antibioticum. Ten laatste is het de arts zelf die de patiënt te ziek inschat in vergelijking met de overeenstemmende CRP-waarde en graag een CRP-waarde kleiner dan 20 gezien had om een bacteriële etiologie uit te sluiten.[30]

Ten slotte toont Figuur 6 aan dat er iets misloopt met de inclusie en de codering. Normaal gesproken zou het aantal geïncludeerde patiënten van de pilootstudie gelijk moeten zijn aan het aantal patiënten in de audit. Deze discordantie kan ontstaan door een probleem op twee mogelijke niveaus. Ofwel is het de behandelende arts die de patiënt niet in de pilootstudie includeerde, om welke reden dan ook. Ofwel werd de patiënt in de pilootstudie gestoken maar werd er onvoldoende juist gecodeerd waardoor deze patiënt niet gedetecteerd werd in de audit. Bij analyse van deze mismatch zijn 4 patiënten in het EMD terug te vinden die wel degelijk de evaluatie "pneumonie" toegekend kregen tijdens de desbetreffende periode. Ondanks dit bij enkelen zelfs als zorgelement gecodeerd werd zijn deze patiënten nergens terug te vinden in de audit. Dit is toch wel zeer opmerkelijk en doet vragen rijzen over de correctheid van de statistische tool die CareConnect beschikbaar stelt om de audit uit te voeren.

6.2 Vergelijking met de literatuur

De vergelijkende audit tussen de perioden 01/10/2016 – 28/02/2017 en 01/10/2017 – 28/02/2018 is mogelijk omdat de influenza epidemie in 2017 nagenoeg dezelfde periode bestrijkt als in 2018, namelijk eind december, begin januari. In 2016 – 2017 werden er enkel influenza A-types geregistreerd. Dit jaar, in 2017 – 2018 is er een uitbraak van zowel influenza A als influenza B met een prevalentiepiek van influenza B die veel hoger is en veel langer duurt dan de influenza A piek vorig jaar.[31]

Uit de resultaten van de pilootstudie blijkt dat alle patiënten correct behandeld werden volgens de NHG-richtlijnen, die overigens dezelfde cut-off waarden hanteert als de NICE-guideline.[15, 32] Doch blijft er een grijze zone met CRP-waarden tussen de 20 en 100 mg/l. De GRACE-vereniging (Genomics to Combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe) verdeelt de zone van een CRP-resultaat tussen de 20 en de 100mg/L nog verder op in 2 subcategorieën waarbij het weerhouden van antibiotica en het voorschrijven van uitgestelde antibiotica de belangrijkste aanbevelingen zijn.[33, 34] In deze

pilootstudie werd geen onderscheid gemaakt tussen onmiddellijk en uitgesteld antibioticum voorschrift, toch tonen studies aan dat patiënten met een uitgesteld voorschrift minder frequent terugkeerden naar de huisarts omwille van verergerende symptomen dan patiënten die geen antibioticum voorschrift kregen of onmiddellijk een antibioticum voorgeschreven kregen. Men moet het onmiddellijke antibiotica voorschrift achterwege proberen te laten gezien het dit geen reductie teweegbrengt in aantal ziekenhuisopnames of sterfte.[35] Daarnaast zijn ernstige complicaties niet frequenter door minder antibiotica voor te schrijven als rekening gehouden wordt met risicofactoren en alarmsignalen. De subcategorieën die de GRACE-vereniging vooropstellen worden weergegeven in figuur 7. Uit de audit werden een heel deel patiënten gediagnosticeerd met bronchitis en behandeld met antibiotica. In principe behoort een acute bronchitis tot de zelflimiterende lage luchtweginfecties waarbij antibiotica, zelfs bij een bacteriële oorzaak, niet aangewezen zijn. Het is op heden nog niet duidelijk of deze formulering kan doorgetrokken worden naar ouderen omdat zij omwille van belangrijke comorbiditeit uitgesloten werden uit de studies.[13, 14, 36] Er zijn weinig studies wat betreft de rol van CRP bij ouderen met een bacteriële respiratoire infectie en voorts werden deze studies talrijk uitgevoerd in ziekenhuis-setting. Eén van de weinige studies die het nut van CRP-bepaling bij ouderen toetst in het voorspellen van een bacteriële infectie zag dat de gemiddelde CRP-waarden bij 70-plussers die zich op spoedgevallen presenteerden en een bacteriële infectie hadden hoger lagen dan de gemiddelde CRP-waarden van 70-plussers die zich presenteerden zonder bacteriële infectie. De CRP-cut off waarde aangaande de diagnose van een bacteriële pneumonie was 60 mg/l in deze studie omdat deze de beste combinatie sensitiviteit, specificiteit had.[5, 12]

De POC CRP test reduceert het aantal antibiotica voorschriften in deze masterproef maar schijnt weinig verschil te brengen in praktijken die normaliter reeds een laag antibiotica gebruik hebben.[37] De courante antibiotica voorschrijvingsrate schommelt rond de 35%.[9, 21, 35, 38] Als we dit vergelijken met de voorschrijvingsrate in deze studie, die 54% in de pre-test fase bedraagt en het cijfer van de Intego-databank (74%) zoals reeds beschreven in *3.4.1 Steekproefgrootte*, dan valt deze pilootstudie samen met alle Intego-praktijken van Vlaanderen onder een hoog-antibiotica-gebruik en kan een CRP point of care test nuttig zijn. België bengelt met deze resultaten helemaal onderaan de Europese ladder.[39]

Figuur 7: Onderverdeling CRP-resultaat volgens Genomics to Combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe.[6]

CRP ≤ 20 mg/l
▪ Self-limiting LRTI ▪ Withhold antibiotics
CRP 21-50 mg/l
▪ Majority of patients have self-limiting LRTI ▪ Assessment of signs, symptoms, risk factors and CRP is important ▪ Withhold antibiotics, in most cases
CRP 51-99 mg/l
▪ Assessment of signs, symptoms, risk factors and CRP is crucial ▪ Withhold antibiotics in the majority of cases and consider delayed antibiotics in the minority of cases.
CRP ≥ 100 mg/l
▪ Severe infection ▪ Prescribe antibiotics

Indien CRP POCT naast het gebruik bij kinderen en volwassenen ook nuttig is gebleken in het reduceren van het antibiotica gebruik bij ouderen zou een volgende logische stap het invoeren van een terugbetaling voor deze test zijn. België zou het op gebied van antibioticagebruik in de eerstelijnszorg beter kunnen doen als de POC CRP test (gedeeltelijk) terugbetaald zou worden. Zoals in de inleiding reeds beschreven moet dit een prioriteit worden en moet voldaan worden aan de wettelijke vereisten. Naar analogie van het succes van de CRP-sneltest in Scandinavië, die voor een overconsumptie van de point of care testen zorgde, wordt het belang van de additieve waarde van deze test aan het klinisch onderzoek en de anamnese nogmaals onderstreept.[40] Als deze sneltesten na terugbetaling misbruikt worden in de laag-risico populatie zal er een stijging zijn in de gezondheidszorgkosten. Daarvoor zouden er bij het invoegen van een eventuele terugbetaling strikte regels opgesteld moeten worden zodat enkel de intermediaire risicopopulatie in aanmerking komt. Zo kan men tevens het uitvoeren van de POCT CRP test op vraag van de patiënt in niet risico-populaties aan banden leggen. De Europese NICE-guideline ging na wat het kostenplaatje hiervan was. Het uitvoeren van een POC CRP test zorgt voor een additieve kost van 21,47€ in vergelijking met de standaard zorg maar dit zorgt ook voor een additieve QALY winst van 0,0012.[26] Als je weet dat er in België afgesproken is dat een QALY niet meer dan 40 000€ mag kosten komt dit neer op 48€ per 0,0012 QALY, waarmee we met de POC CRP test dus meer als de helft onder het budget zitten.[41]

6.3 Beperkingen en sterkten

Rekruterings- of selectiebias is nauwelijks mogelijk omwille van het opzet van het protocol van de pilootstudie dat ieder individu zowel in de interventie als in de controlegroep includeert.[23] Wel moet er rekening gehouden worden met een diagnostische bias, waarbij een hoog CRP-resultaat de arts kan beïnvloeden in de diagnose van een (respiratoire) infectie terwijl de patiënt bijvoorbeeld een longembolie doet. De verdere limitaties van de studie worden hieronder weergegeven:

1. Na presentatie bij de huisarts is het zeer plausibel dat de CRP-levels nog verder stijgen omwille van de latentietijd (8 uur) en de piekwaarde pas 48 uur nadien bereikt wordt.[4, 5, 7] Omwille van die reden is het erg belangrijk goed na te vragen hoelang de symptomen reeds aanwezig zijn. Hier kan men pas vanuit gaan als het invulformulier van de arts volledig en waarheidsgetrouw ingevuld wordt. De deelnemende arts is hier onderhevig aan respondent bias.
2. Omdat ouderen zich vaker presenteren met atypische symptomen bij een bacteriële infectie is het mogelijk dat er verschillende gevallen onder de radar gebleven zijn, die niet in de studie geïncludeerd werden en algemeen als viraal of griepaal syndroom gecodeerd werden.[27, 42]
3. Het meet bereik van de Alere Afinion Analyser zou gaan tot 200mg/l. Toch zijn er metingen gebeurd die een uitslag van boven de 200 weergaven. De vraag is of dit betrouwbaar is.[26]
4. De kost van de POC CRP test vormt een belangrijke limitatie. Alhoewel bewezen is dat de POC CRP test kosteneffectief is, een correcter beleid met zich mee brengt en overbodig antibiotica gebruik de kop in drukt valt deze kost momenteel nog integraal op de behandelende arts.[26]
5. Een audit kan enkel naar behoren uitgevoerd worden als er goed gecodeerd wordt. Het coderen in deze huisartsenpraktijk moet beter. Daarnaast moet er aandacht besteed worden of een zorgelement als actief, passief relevant of passief niet relevant gecodeerd wordt. Een reden voor de op heden chaotische zorgelementen/evaluaties kan de overstap van Medidoc naar CareConnect zijn midden 2016. Desondanks wint het coderen aan belang omdat enerzijds steeds meer forfaitaire uitbetalingen gebaseerd zijn op gecodeerde parameters en anderzijds CareConnect zijn dashboard aanpast in functie van de gecodeerde zorgelementen.

6. CareConnect bevat onvoldoende statistische mogelijkheden om een adequate audit uit te voeren. De tekortkomingen kwamen aan het licht toen de audit 4 patiënten misten terwijl deze wel degelijk gecodeerd werden met de diagnose pneumonie. De statistische module staat nog niet op punt en schiet tekort wanneer op medicatie of een bepaalde evaluatie gezocht wordt binnen een beperkt tijdsframe. Hiervoor was een verdere manuele extractie noodzakelijk in deze studie.
7. Systemische fouten werden niet gecorrigeerd in de sample size berekening, in het achterhoofd houden we slechte ijking van het meetapparatuur en confounders die leiden tot heterogeniteit.
8. De studiepopulatie is te klein om van representatieve resultaten te spreken. Een cluster randomised controlled trial dringt zich op om deze vraagstelling op grote schaal te onderzoeken. Het protocol en de sample size worden reeds aangereikt in deze studie.

Ten slotte steunen al voorgaande besluiten op de uitgevoerde pilootstudie die 33 patiënten bevatte. Het is mogelijk dat na uitrol op grote schaal deze conclusies veranderen.

7 Conclusie

Het uitvoeren van een POC CRP test zorgt voor een reductie van het aantal antibiotica voorschriften bij 65-plussers die zich presenteren met een acute lage luchtweginfectie in de huisartsenpraktijk. Gezien de kleine studiepopulatie is een uitrol via een cluster randomised controlled trial vereist om deze resultaten te bevestigen. De basis voor het protocol van deze uiteenzetting wordt aangereikt in deze studie. Tot slot bevat de statistische tool van CareConnect tot op heden onvoldoende mogelijkheden om een adequate audit uit te voeren.

8 Dankwoord

Een aantal belangrijke personen hebben enorm geholpen om deze masterproef tot een goed einde te brengen. Mijn dank gaat in eerste plaats uit naar mijn promotor Dr. Bert Vaes om gedurende twee jaar op elk moment beschikbaar te zijn, om steeds met een nuchtere blik naar mijn werk te kijken en me op een constructieve manier nieuwe informatie aan te bieden. Bedankt voor de kritische opmerkingen en om me te stimuleren mijn grenzen te verleggen. Daarnaast wil ik mijn praktijkopleider Dr. Olivia Vandeput bedanken voor het mee opvolgen en uitvoeren van de masterproef op het werkveld, voor de interesse, educatie en ondersteuning gedurende de afgelopen twee jaar en voor de opbouwende feedback gedurende al die tijd. Tevens bedank ik mijn copromotor Dr. Jan Verbakel voor de tips en omkadering bij het aflijnen van mijn onderwerp. Mijn dank gaat ook uit naar de overige twee artsen uit de praktijk Dr. Erik Schreurs en Dr. Maarten Couturier voor hun hulp bij de dataverzameling en naar onze secretaresse Veerle Matheussen voor de ijking van het CRP-toestel en het bijbestellen van de cartridges gedurende de datacollectie. Ook wil ik alle patiënten bedanken die hun toestemming gaven om hun gegevens ter beschikking te stellen voor dit wetenschappelijk werk. Daarnaast gaat er een speciale vermelding naar mijn ouders die mij de kans gaven om de studie geneeskunde aan te vatten en te voltooien en mij gedurende die tijd altijd ondersteunden. Tot slot een dikke pluim voor mijn vriend voor de goede tips, het eeuwige enthousiasme en het nalezen van dit werk.

9 Literatuur

1. Department of general practice, KU Leuven. Intego-project. 2011; Beschikbaar via internet site: http://www.intego.be. Geraadpleegd 2018 februari 20.
2. Bartlett J.G, Gilbert D.N, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotic. Clin Infect Dis 2013; 56(10): 1445–50.
3. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf 2014; 5(6): 229 –241.
4. Shaddock J. E. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. Pneumonia 2016: 8-17.
5. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Porro E, Fanelli G, Maggio M, et al. C-reactieve protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. Eur J Intern Med 2017; 37: 7–12.
6. Cooke J, Butler CC, Hopstaken RM, Dryden MS, McNulty C, Hurding S, et al. Narrative review of primary care point- of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). BMJ Open Resp Res 2015; 2: e000086.
7. Minnaard CM, de Groot AHJ, Hopstaken RM, Schierenberg A, de Wit JN, Reitsma BJ, et al. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data. CMAJ 2017; 189(2): E56-63.
8. Y. Huang, R. Chen, T Wu, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. Br J Gen Pract 2013; 63(616): e787–e794.
9. Engel FM, Paling PF, Hoepelman MIA, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. Fam Pract 2011; 29(4): 383-393.
10. Verbakel JY. Serious infection in acutely ill children in primary care: Validating clinical prediction rules and the added value of vital signs and point-of-care tests. Gepubliceerde Doctoraatsthesis 2015, K.U.Leuven.
11. Liu A, Bui T, van Nguyen H, Ong B, Shen Q, Kamalasena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. Age Ageing 2010; 39: 559–565.

12. Van der Meer V, Neven KA, van den Broek JP, Assendelft JJW. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ 2005; 331(7507): 26-29.
13. Hopstaken RM, Muris JWM, 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. (Minerva-aanbeveling)
14. Verheij TJM, Prins JM, Salomé PL, Bindels PJ, Ponsioen BP, Sachs APE, et al. NHG-Standaard Acuut hoesten. HuisartsWet 2011; 54: 68–92.
15. Schmitt S. Community Acquired Pneumonia. Internet site Cleveland Clinic 2010; Beschikbaar via: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/ diseasemanagement/infectious-disease/community-acquired-pneumonia/. Geraadpleegd 2017 februari 20.
16. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ 2012; 345: e5661.
17. Chevalier P, Leconte S, De Sutter A. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. (BAPCOC) Brussel: Lannoo; 2012. P84.
18. Camacho-Ryan O, Bertholf LR. Monitoring point-of-care testing compliance. Ineternet site American Association for Clinical Chemistry (AACC) 2016. Beschikbaar via: https://http://www.aacc.org/publications/cln/articles/2016/february/ monitoring-point-of-care-testing-compliance. Geraadpleegd 2018 Maart 2.
19. Hex C, Smeets M, Penders J, Van Hoof V, Verbakel J, Buntinx F et al. Master of Family Medicine Accuracy, user-friendliness and usefulness of the Cobas h232 Point-of- Care test for NT-proBNP in primary care: a pilot study. J Clin Pathol 2017; 0: 1-7.
20. Cals JW, Van Weert H. Point-of-care tests in general practice: Hope or hype. Eur J Gen Pract 2013; 19(4): 251-256.
21. Cals JW, Butler CC, Hopstaken MR, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. BMJ 2009; 338: b1374.
22. Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson KJ, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care (review). Cochrane Database Syst Rev 2014; 11.
23. Michiels B. Bias in geclusterde studies. Minerva 2013; 12(2): 25.

24. Alere Afinion CRP. Beschikbaar via internet site Alere: www.alere.com/nl/home/product-details/afinion-crp.html. Geraadpleegd 2018 Maart 03.
25. Verbakel JY, Aertgeerts B, Lemiengre MB, De Sutter A, Bullens DM, Buntinx F. Analytical accuracy and user-friendliness of the Afinion point-of-care CRP test. J Clin Pathol 2014; 67: 83-86.
26. NICE Guideline. Alere Afinion CRP for C-reactive protein testing in primary care | Guidance and guidelines. Internetsite van National Institute for Health and Care Excellence 2016. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/advice/mib81. Geraadpleegd op 2018 Maart 03.
27. Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, Suigo G, Lonni S, Pesci A et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. Eur J Intern Med 2014; 25(4): 312–319.
28. Cals JW, Schot M, de Jong S, 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(2): 124-133.
29. Vinogradova Y, Hippisley-cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. Br J Gen Pract 2009; 59(567): e329–e338.
30. Cals JW, Chappina F, Hopstaken RM, van Leeuwen M, Hood K, Butler C, Dinant GJ. C-reactive protein point-of-care testing for lower respiratory tract infections: a qualitative evaluation of experiences by GPs. Fam Pract 2010; 10: 212-218.
31. UZ Leuven. Wekelijkse detectieresultaten respiratoire pathogenen in UZ Leuven. Internetsite UZ leuven. Beschikbaar via: https://www.uzleuven.be/respiratoirepathogenen. Geraadpleegd op 2018 April 24.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Respiratory tract infections (selflimiting): prescribing antibiotics. Internetsite NICE guideline 2008. Beschikbaar via https://www.nice.org.uk/guidance/CG69/chapter/1-guidance#the-clinical-effectiveness-and-cost-effectiveness-of-antibiotic-management-strategies-for. Geraadpleegd op 2018 Maart 03.
33. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler C, Godycki-Cwirko M, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. Lancet 2013; 382: 1175–82.

34. Cals JW, Hopstaken RM, Butler CC, Hood K, Severens JL, Dinant GJ. Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial. BMC Fam Pract 2007; 8: 15.
35. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2013; 13: 123–29.
36. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 6.
37. Minnaard MC, van de Pol AC, Hopstaken RM, van Delft S, Broekhuizen B, Verheij TJM, et al. C- reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. Fam Pract, 2016; 33(4): 408–413.
38. Andreeva E, Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: an open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. BMC Family Practice 2014; 15:80.
39. Weist K, Muller A, Monnet D, Heuer O. ECDC Surveillance report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe. Internet site European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2012. Beschikbaar op: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf. Geraadpleegd op 2018 April 02.
40. André M, Schwan A, Odenholt I, The Swedish study group on antibiotic use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. Scand J Infect Dis 2004; 36(3): 192-197.
41. QALY: kosten en baten van de nieuwe behandelingen. Internetsite Novartis 2018. Beschikbaar op: https://www.novartis.be/nl/stories/lacces-linnovation/qaly-kosten-en-baten-van-de-nieuwe-behandelingen. Geraadpleegd op 2018 Maart 03.
42. Janssens J, Krause K. Pneumonia in the very old. Lancet Infect Dis 2004; 4(2): 112-124.

10 Bijlagen

Bijlage 1: Vragenlijst Cluster Randomised Trial - POCT CRP bij acute respiratoire infecties bij 65+

Rijksregisternummer: ……...

Naam: …… Leeftijd:..... Jaar Geslacht: M / V

Aanmeldingsklacht: ……

Duur van symptomen (aantal dagen): ……

Vermoedelijke diagnose na K.O.: ……

Ziekte inschatting: Licht / Matig / Ernstig (cf NHG richtlijn)

Beleid na eventuele CRP test: Antibiotica / Geen Antibiotica/ Uitgesteld AB/
Verwijzing naar 2^{e}lijn:……..

✂ ----------

Rijksregisternummer: ……...

CRP resultaat: ……. mg/L (interventiegroep)

CRP resultaat: /////////////// (controlegroep)

Bijlage 2: Vragenlijst Masterproef - POCT CRP bij acute respiratoire infecties bij 65+

Naam: …….. Leeftijd:..... Jaar Geslacht: M / V

Aanmeldingsklacht:…….

Duur van symptomen (aantal dagen):……..……

Vermoedelijke diagnose na K.O.:……

Ziekte inschatting:	Licht / Matig / Ernstig (cf NHG-richtlijn)
Beleid voor CRP test:	Antibiotica /Geen Antibiotica/ Uitgesteld AB
CRP resultaat:	……. mg/L
Beleid na CRP test:	Antibiotica / Geen Antibiotica/ Uitgesteld AB/ Verwijzing naar 2^{e}lijn:……
Aanvraag CRP test op initiatief:	Arts / Patiënt

Naam dient enkel ingevuld te worden om retrospectief de ziekte inschatting na te gaan indien het beleid niet klopt met aanbevelingen van de guidelines.

Bijlage 3: Stappenplan voor de behandelende arts wat betreft diagnose en beleid bij het vermoeden van een lage luchtweginfectie volgens de NHG-richtlijnen (15) (18)

Is de patiënt ernstig ziek (1) + heb je vermoeden van een pneumonie ➔ start antibioticum

Is de patiënt matig ziek (2) + is er minimum één van volgende aanwezig:

Eenzijdige auscultatoire afwijkingen

Infiltraat op Rx thorax

Beloop langer dan 7 dagen met koorts en hoesten

⇨ Bepaal dan CRP via point of care test (3)

(1) Definitie van ernstig zieke patiënten volgens NHG: koorts gecombineerd met

Tachypnee (>25AH/min)

Tachycardie (>100bpm)

Hypotensie (<90/60mmHg) of verwardheid of suf zijn

(2) In NHG richtlijnen wordt niet gespecifieerd aan welke voorwaarden voldaan moet worden om van matig ziek te spreken

(3) CRP

- CRP<20 mg/L: dit sluit een pneumonie uit
- CRP 20-100 mg/L: te correleren met klinisch beeld + neem individuele risicofactoren mee in afweging

Risicofactoren voor gecompliceerd beloop:

>75j (verhoogd risico op ziekenhuisopname en sterfte)

COPD

Diabetes Mellitus

Hartfalen

Nierinsufficiëntie

Maligniteit

Leverziekten

Neurologische afwijkingen, verminderde weerstand

Geef bij slecht klinisch beeld, vermoeden van pneumonie en een hoog risico op een gecompliceerd beloop AB :

Amoxicilline 850 Clavulaanzuur 125mg 3x/d ged 7d, zeer strikte inname

Of: Aumentin retard 2x2g ged 7d maar is duurder

Volgens BAPCOC zijn deze comorbiditeiten ook argumenten tegen een ambulante behandeling

- CRP>100: grote kans op pneumonie, start AB: amoxicilline-clavulaanzuur zoals hierboven beschreven.

Peni-allergie?

Niet Ig E gemedieerd?

Cefuroxim 500mg 3x/d ged 7d (Zinnat 500mg)

Ig E gemedieerd?

Moxifloxacine 400mg 1x/d ged 7d

Indien na 48uur na opstart AB niet beter en thuisbehandeling lukt nog: associeer een macrolide om atypische kiemen te dekken:

Azitromycine 500mg 1x/d ged 3d

Bijlage 4: Informed Consent

Impact van de point of care C-reactief proteïne (CRP) test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en na het uitvoeren van de point of care CRP test.
Dr. Mattia Merckx, Dr. Bert Vaes, Dr. Jan Verbakel, Dr. Olivia Vandeput

Geachte vrijwilliger,

Dit formulier is bedoeld om u te informeren over de studie waarvoor we uw medewerking vragen. Daarna kunt u op dit formulier schriftelijk uw toestemming geven voor deelname. Ook na akkoord behoudt u het recht om op elk moment uw deelname aan het onderzoek stop te zetten. Dit onderzoek werd door onszelf opgezet en wordt niet gefinancierd. Studies met proefpersonen zijn onderworpen aan strikte internationale regels en wetten. De Ethische Commissie houdt toezicht op de naleving van deze regels en van een aantal ethische principes. Voor deze studie heeft de Ethische Commissie haar toelating gegeven. Alle handelingen gebeuren door bevoegde en geroutineerde artsen. Al uw persoonlijke gegevens en persoonsgebonden informatie bekomen uit dit onderzoek vallen onder het medisch geheim en zullen enkel behandeld en beheerd worden door professioneel personeel dat door het beroepsgeheim gebonden is. Als de resultaten van deze studie worden gepubliceerd, voorgesteld of besproken buiten onze onderzoeksgroep, zal uw identiteit vertrouwelijke informatie blijven. Als er naar u wordt verwezen zal dat alleen gebeuren aan de hand van codenummers. U heeft steeds op eender welk moment het recht om uw medewerking aan de studie stop te zetten, ook tijdens uw deelname.

Achtergrond en doel van de studie

Uit het doctoraat van Dr. Jan Verbakel, 2015 is het gebruik van de point of Care CRP (C-reactief proteïne) test samen met het gebruik van een beslisboom bij kinderen met koorts nuttig gebleken om ernstige infecties te herkennen in de huisartsenpraktijk. Daarnaast tonen verschillende studies dat de point of care CRP test het antibiotica gebruik in de huisartsenpraktijk reduceert. Zowel bij kinderen als bij volwassenen. Ook Cals J. en

Hopstaken R. zijn twee figuren die we regelmatig zien opduiken binnen de literatuur over de point of care CRP test. Uit verschillende studies van hen, gepubliceerd in 2010 en 2011, blijkt dat bij het gebruik van een point of care CRP test de kosten-effectiviteit voordelig is, dat de patiënten tevredenheid hoger ligt, het aantal antibiotica voorschriften daalt en huisartsen een positieve houding weerhouden tegenover het gebruik van deze test. Of hetzelfde gezegd kan worden over het gebruik van de POCT CRP test bij de oudere populatie (65+) in de huisartsenpraktijk is een terechte en nog onbeantwoorde vraag. Over deze populatie werd tot op heden nauwelijks iets in de literatuur geschreven. Aangezien wij in onze huisartsenpraktijk deze sneltest frequent gebruiken groeit de interesse om te weten of deze point of care test ook nuttig is in de evaluatie van luchtweginfecties bij ouderen. Na het grondig doorlezen van de richtlijnen heb ik besloten me te baseren op de NHG-richtlijn. Deze geeft een duidelijke aanbeveling omtrent gebruik van de point of care CRP test. Domus medica spreekt niet van CRP bepaling in de richtlijn van acuut hoesten en de NICE guideline, geeft een eerder beknopte aanbeveling dat CRP bepaling nuttig is bij vermoeden van luchtweginfecties.

Implicaties voor de deelnemer

1. U kunt deelnemen aan de studie indien u aan de volgende criteria voldoet:
2. U een leeftijd heeft $\geq$ 65 jaar
3. Een nieuwe hoest heeft sinds < 21 dagen
4. Met minimum 1 van volgende tekenen: Ademhalingsgebonden pijn, tachypnee, afwijkende longauscultatie, temperatuur boven 38,5°C of onder 36°C (hypothermie bij infectie bij ouderen) of algemene symptomen (hoofdpijn, spierpijn, zweten)
5. Vermoeden van lage luchtweginfectie volgens de huisarts
6. U geen immuungecompromiteerde patiënt bent
7. U geen leverfalen heeft

Voordelen, risico's en belasting

Een hoge CRP waarde bij de point of care CRP test maakt een bacteriële infectie meer waarschijnlijker, daar waar een lage waarde een bacteriële infectie minder waarschijnlijk maakt. Door middel van seriële metingen kunnen we nagaan of een antimicrobiële therapie aanslaat. Hiervoor laten we soms de patiënt 1x terugkomen naar de praktijk, 48uur na opstart van het antibioticum. Een aanhoudende verhoging na 7 dagen suggereert therapiefalen of een

onderliggende aandoening. Dit zal niet systematisch toegepast worden in deze studie maar kan wel gebruikt worden indien een patiënt niet de gewenste respons op therapie vertoont. De afname van deze test gebeurt met behulp van een éénmalige vingerprik waarbij capillair bloed wordt opgezogen in een cartridge. Dit is een zeer beperkte belasting voor de patiënt. Bij deze vingerprik zijn we steeds attent op een verlengde bloedingstijd bij patiënten die op antistolling staan. Bij het interpreteren van de uitkomst van de CRP waarde is het van belang de specificiteit van het c-reactief proteïne in het achterhoofd te houden. Deze is immers laag wat impliceert dat tal van andere oorzaken ook een CRP verhoging kunnen geven. Deze worden hieronder opgesomd.

Sterke toename van CRP (boven 100 mg/l):

- Tumoren (vooral long-, nier- of blaastumoren, maar ook de ziekte van Hodgkin of non-hodgkinlymfomen)
- Ziekte van Bechterew
- Ziekte van Reiter
- Actieve reumatische aandoeningen (artritiden)
- Polymyalgia rheumatica
- Ziekte van Crohn
- Diepe veneuze trombose

Matig verhoogde CRP-waarden (tot 100 mg/l):

- Lichtere bacteriële ontstekingen
- Virale infecties
- Chronische reumatische aandoeningen
- Tuberculose
- Sarcoïdose

Licht verhoogd (< 40 mg/l) of zelfs normaal is CRP:

- Lichte virale of schimmelinfecties, tenzij deze gepaard gaan met een sterke necrose.

Vertrouwelijkheid van de gegevens

Zoals alle medische gegevens worden ook de gegevens die in het kader van de studie verzameld worden, uiterst vertrouwelijk behandeld. Hierbij worden het medisch geheim, de internationale richtlijnen (ICH-GCP) en de Belgische wetgeving nageleefd (onder meer de wettelijke vereisten zoals bepaald in de Belgische Wet van 8 december 1992 inzake

bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de Belgische Wet van 22 augustus 2002 inzake rechten van de patiënt). Indien u uw deelname aan de studie wenst stop te zetten zullen geen verdere nieuwe gegevens meer worden verzameld. De tot dan toe verzamelde gegevens zullen wel voor analyse gebruikt worden.
Onder strikte voorwaarden mag rechtstreekse inzage in het medische dossier worden verleend aan bevoegd personeel van de opdrachtgever of van zijn vertegenwoordiger(s), aan regulerende instanties of aan andere personen die bij wet bevoegd zijn om te controleren of het onderzoek correct wordt uitgevoerd. Inzage wordt enkel verleend om de kwaliteit van de verzamelde data te controleren, en wordt dus niet op systematische wijze verleend. Rechtstreekse inzage in het medische dossier door derden zal uitsluitend worden verleend in aanwezigheid en onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker (of van één van zijn medewerkers). Alle personen die inzage mogen hebben in het medische dossier zijn gehouden door het beroepsgeheim.

Verloop van de studie

Aan een patient die zich aanbiedt op consultatie en voldoet aan de inclusiecriteria zal gevraagd worden of hij/zij wil meedoen aan de studie. Na mondelinge toelichting kan de patiënt hier zijn schriftelijke toestemming geven. De patiënt zal toestemming geven tot het gebruik van de CRP sneltest resultaten bij het ondertekenen van deze informed consent. Telkens een POCT CRP test afgenomen wordt bij de doelpopulatie zal de artsen gevraagd worden tijdens het wachten op de resultaten van de CRP test de vragenlijst in te vullen. Qua gegevens over de betrokken populatie had ik graag leeftijd en geslacht geweten, wat de aanmeldingsklacht is en hoelang de symtomen reeds aanwezig zijn. Op de vragenlijst wordt het beleid van de arts vóór en na het uitvoeren van de CRP test bevraagd. Ten slotte, om het buikgevoel van de arts te kunnen controleren, wordt in de laatste vraag gepeild naar wie het initiatief nam om de point of care CRP test uit te voeren.

Reeds 3 jaar wordt er in onze praktijk gewerkt met de point of care test dus de artsen zijn hiermee vertrouwd. De resultaten van de testen bij ouderen met een respiratoire infectie zullen nu geregistreerd worden. De afname van deze test gebeurt met behulp van een éénmalige vingerprik waarbij capillair bloed wordt opgezogen in een cartridge. Deze wordt in de analyser geplaatst en binnen de 5 minuten is het resultaat bekend. Er zal een vragenlijst worden uitgedeeld aan de 4 huisartsen van de groepspraktijk.

Als we nadien het voorschriftgedrag, wat betreft antibiotica, bekijken vormt elke patiënt zijn eigen controle. Dit omdat we ervanuit gaan dat het beleid vóór het uitvoeren van de point of care CRP test het beleid zou zijn in de praktijk mits er geen CRP sneltest voor handen zou zijn. Daarom gebruiken we het beleid vóór het uitvoeren van de point of care CRP test als controlebeleid. Graag zou ik 70 resultaten verzamelen.

De cut of waarden die wij zullen hanteren voor het al dan niet opstarten van antibiotica werden in bijlage gevoegd. Dit zijn de cut of waarden die NHG-richtlijn aanbeveelt voor volwassenen en nu getoetst zullen worden bij ouderen. Ter informatie voor de artsen in onze praktijk heb ik tevens de antibiotica richtlijnen van de BAPCOC toegevoegd, deze studie dient echter niet om na te gaan of het juiste antibioticum werd opgestart of niet.

Behandeling na de studie

Na het kennen van het CRP resultaat, bepaald via de point of care test, zal een beleid ingesteld worden. Hierbij heeft de arts keuze tussen antibioticum opstart, geen antibioticum opstart, een uitgesteld antibioticum of verwijzing naar tweede lijn. Als de therapie aanslaat en de patiënt zich beter voelt hoeft er geen opvolging meer te zijn voor het desbetreffende probleem. Indien patiënt zich niet beter en/of slechter voelt komt hij opnieuw op consultatie en kan er opnieuw een CRP test gebeuren. Afhankelijk van het resultaat van de point of care test kan er gekozen worden voor een ander beleid. Indien de opgestarte therapie niet aanslaat dient men verwijzing naar tweede lijn te overwegen. De CRB65 score zegt hetvolgende: indien de score 2 of meer is dient patiënt naar een ziekenhuis verwezen te worden omwille van het hoge mortaliteitscijfer in eerstelijnsgezondheidszorg. Onze doelpopulatie, 65-plussers, krijgen met hun leeftijd al 1 punt. Indien daar tachypnee, verwardheid of hypotensie bijkomt krijgen ze een score van minimum 2 en is de grens om door te sturen bereikt.

Afspraken

U hebt het recht om op elk ogenblik vragen te stellen over het verloop, de belasting en de risico's van deze studie. U hebt steeds het recht om, om welke reden dan ook, uw medewerking aan ons onderzoek op te zeggen, zonder dat u hiervoor uitleg hoeft te geven. Dit kan op elk moment, ook wanneer de studie bezig is. Wel vragen we dan de onderzoeker op de hoogte te brengen. Uw deelname aan deze studie kan ook worden beëindigd door de onderzoeker omwille van medische redenen of als gemaakte afspraken niet worden gerespecteerd. Indien er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een

invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zal u daarvan op de hoogte worden gebracht.

Financiering

Deze studie wordt niet gefinancierd of krijgt geen financiële ondersteuning. Niet van de overheid noch van privé instanties. De uitvoering van de test brengt geen extra kosten mee voor de patiënt.

Contact

Indien u verder nog vragen hebt over uw rechten als deelnemer of over de studie. Kan u contact opnemen met Mattia Merckx, Huisarts in opleiding via 0472753705 of drmerckxmattia@gmail.com.

Goedkeuring door de ethische commissie

Goedgekeurd door de ethische commissie.

Toestemmingsformulier patiënt

Gelieve onderstaande vragenlijst in te vullen voor het onderzoek. Deze gegevens worden gebruikt om enkele data te verzamelen over de deelnemers. De verwerking van de gegevens gebeurt anoniem.

Naam: ……. Leeftijd:..... Jaar Geslacht: M / V

Informed Consent

Hierbij bevestigt de patiënt …… dat:

- Hij/zij vrijwillig deelneemt aan het onderzoek: "Impact van de point of care C-reactief proteïne (CRP) test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en na het invoeren van de point of care CRP test." van Mattia Merckx.
- Dit onderzoek gebeurt in kader van de master na master huisartsgeneeskunde.
- Hij/zij voldoende ingelicht werd over het onderzoek (nl.: doel, opzet, waarde van het testresultaat ,..) zodat hij/zij op gegronde wijze kan beslissen tot deelname.
- Er geen vergoeding is voor deelname aan het onderzoek.
- Hij/zij toestemming verleent voor een vingerprik.
- Hij/zij toestemming verleent om de resultaten van de point of care CRP test en de gegevens van de vragenlijst te gebruiken in kader van het onderzoek.
- Hij/zij heeft recht op inzage van deze gegevens

Hierbij verklaart de onderzoeker, Mattia Merckx, dat:

- Zij de patiënt vrijwillige deelname verzekert aan het onderzoek en dat dit betekent dat de patiënt zonder opgave van reden en ten allen tijde het onderzoek kan stopzetten.
- Zij de verworven data zal opnemen en verwerken zoals het werd geregistreerd en geen data verzint, relevante data weglaat of onderzoeksresultaten vervalst.
- Zij de patiënt zijn gegevens met veel respect zal behandelen.
- Zij de bekomen informatie enkel zullen gebruiken in het kader van het onderzoek en met respect voor de privacy. Dit impliceert zij niet verder zal doordringen dan nodig is voor het vooropgestelde onderzoeksdoel, dat zij gegevens zal anonimiseren en dat de vragenlijsten niet openbaar gemaakt zullen worden en op een veilige plaats bewaard zullen worden.

De onderzoeker,	De patiënt,
Mattia Merckx	Naam:
Gelezen en goedgekeurd,	Gelezen en goedgekeurd,
Datum:	Datum:
Handtekening:	Handtekening:

Identificatienummer	Leeftijd	M/V	Pre-test beleid	CRP-waarde	Post-test beleid	Beleidsverandering?	Conform aan richtlijnen?	Opm in dossier van patiënt
1	80	M	GA	42	GA	Neen	Ja	Verwezen voor Rx thorax
2	69	V	A	163	A	Neen	Ja	
3	81	V	A	<5	GA	Ja	Ja	
4	77	M	A	<5	GA	Ja	Ja	
5	74	M	A	11	GA	Ja	Ja	
6	66	V	UA	9	GA	Ja	Ja	
7	56	V	A	<5	GA	Ja	Ja	
8	71	M	A	<5	GA	Ja	Ja	
9	79	M	GA	41	GA	Neen	Ja	
10	66	M	GA	39	A	Ja	Ja	Indien zieke indruk, NF
11	79	V	GA	6	GA	Neen	Ja	
12	71	M	GA	8	GA	Neen	Ja	
13	71	M	GA	200	A	Ja	Ja	
14	78	V	GA	<5	GA	Neen	Ja	
15	76	V	GA	68	A	Ja	Ja	Indien zieke indruk, NF, patiënt vraagt CRP test
16	80	V	GA	<5	GA	Neen	Ja	
17	70	M	A	53	A	Neen	Ja	Bleek, tachycard
18	71	M	A	103	A	Neen	Ja	
19	69	M	A	22	GA	Ja	Ja	
20	66	V	GA	276	A	Ja	Ja	
21	75	M	UA	50	A	Neen	Ja	Indien zieke indruk, NF
22	65	V	GA	22	UA	Ja	Neen	Pt vraagt voor AB
23	76	M	GA	20	GA	Neen	Ja	
24	85	M	UA	7	GA	Ja	Ja	
25	61	M	A	16	GA	Ja	Ja	
26	75	V	A	13	GA	Ja	Ja	
27	65	V	A	128	A	Neen	Ja	
28	70	V	GA	48	UA	Ja	Neen	Normale Bloeddruk en pols, T:38°C
29	66	V	GA	140	A	Ja	Ja	
30	68	M	GA	21	GA	Neen	Ja	
31	71	M	UA	56	UA	Neen	Ja	Tachycardie 100bpm T:38,3°C
32	82	M	UA	<5	GA	Ja	Ja	
33	66	V	A	<5	GA	Ja	Ja	
34	65	V	A	143	A	Neen	Ja	
35	71	M	GA	9	GA	Neen	Ja	
36	69	M	UA	46	A	Neen	Neen	Kreeg Rx thorax en werd geen pneumonie gezien
37	73	V	A	6	A	Neen	Neen	Immuungecompromiteerde patiënt: chemoR/

NF = Niet te verifiëren, niet voldoende gecodeerd in dossier

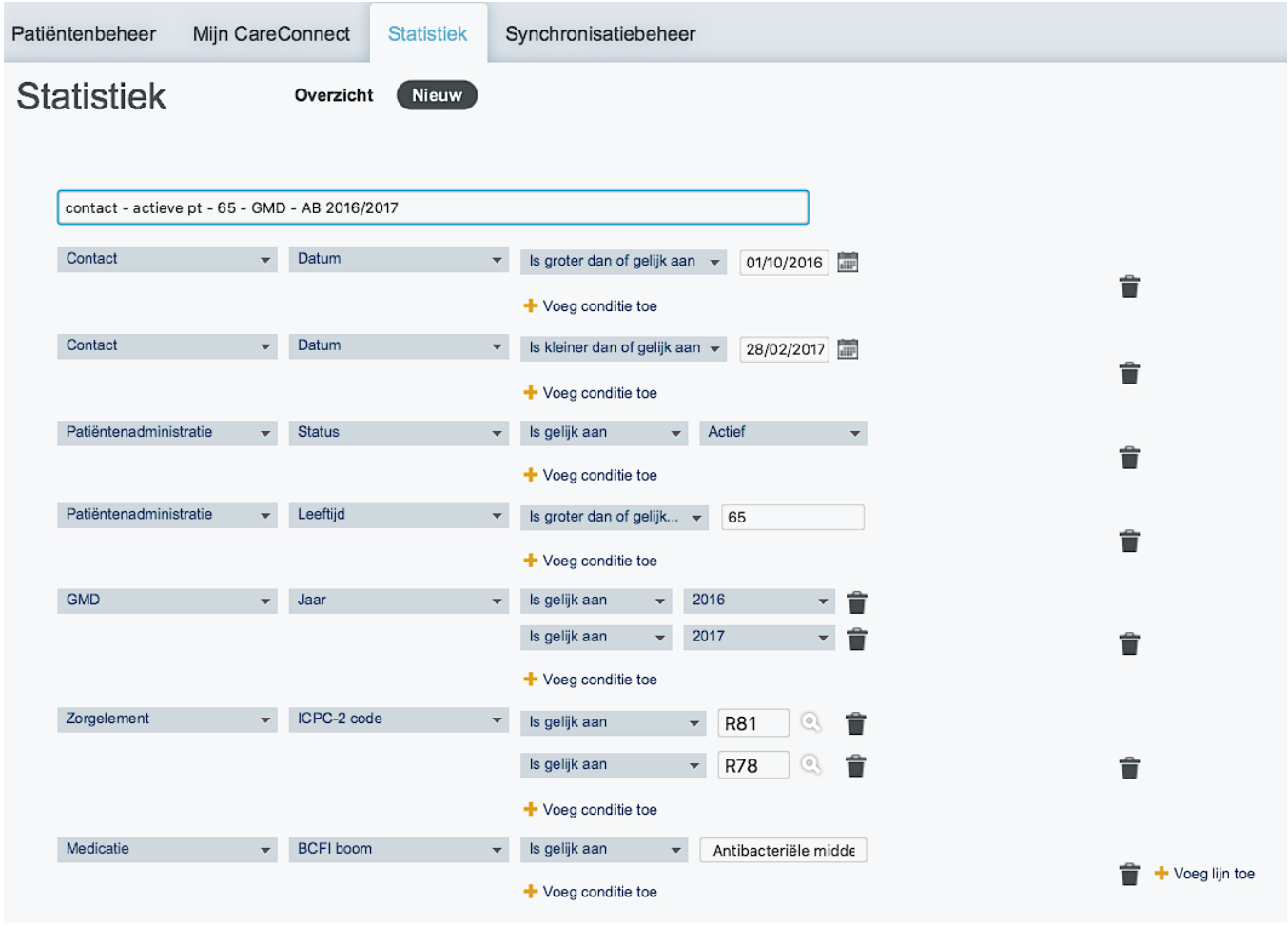
A = Antibiotica

GA = Geen Antibiotica

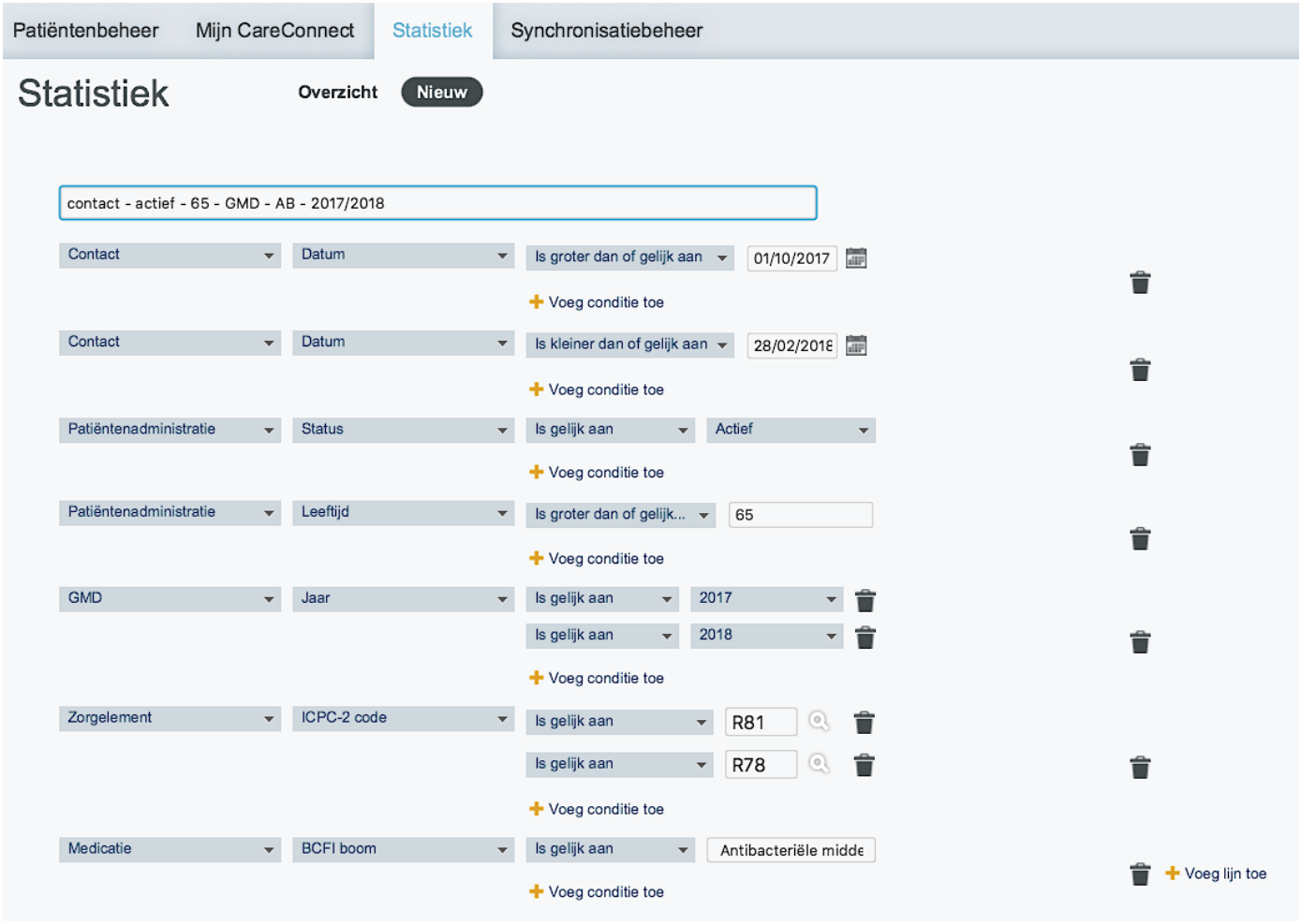
UA = Uitgesteld Antibiotica

Geëxcludeerde patiënten

Bijlage 6: Zoekopdracht audit 2016 – 2017



Bijlage 7: Zoekopdracht Audit 2017 – 2018



Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven "Impact van de point of care CRP test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en na het uitvoeren van de point of care CRP test." (mp19360)

Gelieve in te loggen op http://gbiomed.kuleuven.be/apps/ec om deze aanvraag te controleren.

Samenvatting aanvraag

Impact van de point of care CRP test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en na het uitvoeren van de point of care CRP test.

Student(en): Mattia Merckx
Faculteit: Geneeskunde
Opleiding: Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is: monocentrisch
De opdrachtgever is: academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is: Het onderzoek is praktijkverbeterend.

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

> Uit het doctoraat van Dr. Jan Verbakel, 2015 is het gebruik van de point of Care CRP (C-reactief proteïne) test samen met het gebruik van een beslisboom bij kinderen met koorts nuttig gebleken om ernstige infecties te herkennen in de huisartsenpraktijk. Daarnaast toont een Cochrane review van Aabenhus R., Jensen JUS, Jørgensen KJ. et al in 2014 dat de point of care CRP test het antibiotica gebruik in de huisartsenpraktijk reduceert. In deze review zitten zowel studies uitgevoerd bij kinderen als bij volwassenen. Ook Cals J. en Hopstaken R. zijn twee figuren die we regelmatig zien opduiken binnen de literatuur over de point of care CRP test. Uit verschillende studies van hen, gepubliceerd in 2010 en 2011, blijkt dat bij het gebruik van een point of care CRP test de kosteneffectiviteit voordelig is, dat de patiënten tevredenheid hoger ligt, het aantal antibiotica voorschriften daalt en huisartsen een positieve houding weerhouden tegenover het gebr uik van deze test. Of hetzelfde gezegd kan worden over het gebruik van de POCT CRP test bij de oudere populatie (65+) in de huisartsenpraktijk is een terechte en nog onbeantwoorde vraag. Over deze populatie werd tot op heden nauwelijks iets in de literatuur geschreven. Aangezien wij in onze huisartsenpraktijk deze sneltest frequent gebruiken groeit de interesse om te weten of deze point of care test ook nuttig is in de evaluatie van luchtweginfecties bij ouderen. Na het grondig doorlezen van de richtlijnen heb ik besloten me te baseren op de nhg richtlijn. Deze geeft een duidelijke aanbeveling omtrent gebruik van de point of care CRP test. Domus medica spreekt niet van CRP bepaling in de richtlijn van acuut

hoesten en de NICE guideline, geeft een eerder beknopte aanbeveling dat CRP bepaling nuttig is bij vermoeden van luchtweginfecties.

Vraagstelling:

Kan de bepaling van de CRP via POCT CRP test bij de oudere populatie (65+) met vermoeden van een respiratoire infectie als nuttig beschouwd worden? Met andere woorden; zorgt het gebruik van deze test voor een gerichtere AB therapie. Als secundaire outcome had ik graag onderzocht of de ongerustheid bij de arts en patiënt afneemt na bepaling van de CRP. Het betreft een praktijkverbeterend before-after onderzoek en een pilootstudie naar het gebruik van de POCT-CRP test bij ouderen in de huisartsenpraktijk.

Methodologie:

Deze vraagstelling zal getoetst worden aan de hand van een anonieme vragenlijst per uitgevoerde POCT CRP test die wordt afgenomen bij het vermoeden van een respiratoire infectie bij ouderen. Reeds 3 jaar wordt er in onze praktijk gewerkt met de point of care test dus de artsen zijn hiermee vertrouwd. De resultaten van de testen bij ouderen met een respiratoire infectie zullen nu geregistreerd worden, de desbetreffende patiënten zullen hier mondeling en met een informed consent vanop de hoogte gebracht worden. De patiënt zal toestemming geven tot het gebruik van de CRP sneltest bij het ondertekenen van deze informed consent. De afname van deze test gebeurt met behulp van een éénmalige vingerprik waarbij capillair bloed wordt opgezogen in een cartridge. Deze wordt in de analyser geplaatst en binnen de 5 minuten is het resultaat bekend. Er zal een vragenlijst worden uitgedeeld aan de 4 huisartsen van de groepspraktijk. Telkens een POCT CRP t est afgenomen wordt bij de doelpopulatie die voldoet aan de inclusiecriteria (zie verder) zullen de artsen gevraagd worden tijdens het wachten op de resultaten van de CRP test de vragenlijst in te vullen. Deze voorlopige vragenlijst zit in bijlage. Qua gegevens over de betrokken populatie had ik graag leeftijd en geslacht geweten, wat de aanmeldingsklacht is en hoelang de symptomen reeds aanwezig zijn. Op de vragenlijst wordt het beleid van de arts vóór en na het uitvoeren van de CRP test bevraagd en de ongerustheid bij arts en patiënt nagegaan met behulp van een numerieke schaal. Een visuele schaal zal deze numerieke schaal aanvullen zodat ouderen zich eventueel daaraan kunnen spiegelen. Deze schaal dient ook vóór en na de CRP test ingevuld te worden. Ten slotte, om het buikgevoel van de arts te kunnen controleren, wordt in de laatste vraag gepeild wie het initiatief nam om de point of care CRP test uit te voeren. Als we nadien het voorschriftged rag wat betreft antibiotica bij deze populatie bekijken vormt elke patiënt zijn eigen controle. Dit omdat we ervanuit gaan dat het beleid vóór het uitvoeren van de point of care CRP test het beleid zou zijn in de praktijk mits er geen CRP sneltest voor handen zou zijn. Daarom gebruiken we het beleid vóór het uitvoeren van de point of care CRP test als controlebeleid. Graag zou ik tussen de 70 à 100 resultaten verzamelen.

De cut of waarden die wij zullen hanteren voor het al dan niet opstarten van antibiotica werden bijgevoegd in bijlage. Dit zijn de cut of waarden die nhg-richtlijn aanbeveelt voor volwassenen en nu getoetst zullen worden bij ouderen. Ter informatie voor de artsen in onze praktijk heb ik tevens de antibiotica richtlijnen van de

BABCOC toegevoegd, deze studie dient echter niet om na te gaan of het juiste antibioticum werd opgestart of niet.

Inclusiecriteria:

1. Leeftijd van >65 jaar
2. Nieuwe hoest sinds <21 dagen
3. Met minimum 1 van volgende tekenen: Hoest, ademhalingsgebonden pijn, tachypnee, afwijkende longauscultatie, temperatuur boven 38,5°C of onder 36°C (hypothermie bij infectie bij ouderen) of algemene symptomen (hoofdpijn, spierpijn, zweten)
4. Vermoeden van lage luchtweginfectie volgens de huisarts

Exclusiecriteria:
Immuungecomprommiteerde patiënten

Voor en nadelen van de CRP test
Voordelen:

- Aantonen van een bacteriële infectie
- Snelste parameter die stijgt bij infectie (sneller dan sedimentatie/leukocyten)
- Door middel van seriële metingen kunnen we nagaan of een antimicrobiële therapie aanslaat. Hiervoor laten we soms de patiënt 1x terugkomen naar de praktijk, 48uur na opstart van het antibioticum. Een aanhoudende verhoging na 7 dagen suggereert therapiefalen of een onderliggende aandoening. Dit zal niet systematisch toegepast worden in deze studie maar kan wel gebruikt worden indien een patiënt niet de gewenste respons op therapie vertoont.

Nadelen:

- Omwille van de lage specificiteit steeds aandachtig blijven voor andere oorzaken van verhoogd CRP:
    - Sterke toename van CRP (boven 100 mg/l):
        - Tumoren (vooral long-, nier- of blaastumoren, maar ook de ziekte van Hodgkin of non-hodgkinlymfomen)
        - Ziekte van Bechterew
        - Ziekte van Reiter
        - Actieve reumatische aandoeningen (artritiden)
        - Polymyalgia rheumatica
        - Ziekte van Crohn
        - Diepe veneuze trombose
        - Matig verhoogde CRP-waarden (tot 100 mg/l):
        - Lichtere bacteriële ontstekingen
        - Virale infecties
        - Chronische reumatische aandoeningen
        - Tuberculose
        - Sarcoïdose

        - Licht verhoogd (< 40 mg/l) of zelfs normaal is CRP:
            - Lichte virale of schimmelinfecties, tenzij deze gepaard gaan met een sterke necrose.
- CRP vertoont een behoorlijke intra- en interindividuele spreiding
- Bij immuungecompromiteerden is een CRP meting niet betrouwbaar. Deze subpopulatie zal bijgevolg niet opgenomen worden in deze studie
- Steeds lag-time van 6 à 8 uur
- Een laag CRP sluit een bacteriële infectie niet uit

Risico's:
Risico op verlengde bloedingstijd bij patiënten die op antistolling staan.

Voorzieningen bij verwikkelingen?
Indien de opgestarte therapie niet aanslaat dient men verwijzing naar tweede lijn te overwegen. De CRB65 score zegt hetvolgende: indien de score 2 of meer is dient patiënt naar een ziekenhuis verwezen te worden omwille van het hoge mortaliteitscijfer in eerstelijnsgezondheidszorg. Onze doelpopulatie, 65-plussers, krijgen met hun leeftijd al 1 punt. Indien daar tachypnee, verwardheid of hypotensie bijkomt krijgen ze een score van minimum 2 en is de grens om door te sturen bereikt.

Opmerkingen
Chronische longziekten zullen in deze studie niet gezien worden als een exclusiecriteria maar wel als een comorbiditeit waarvoor aangepaste antibiotica nodig zijn.

Referenties:

- NHG – Richtlijn Acuut hoesten – Laatste herziening 2013
- NICE guideline – Pneumonia in adults: Diagnosis and management – Laatste herziening December 2014
- Klinische diagnostiek.nl – C-reactief proteïne
- Verbakel J. Serious infection in acutely ill children in primary care. Validating clinical prediction rules and the added value of vital signs and point-of-care tests. Leuven, 2015
- Aabenhus R., Jensen JUS, Jørgensen KJ. et al. 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
- Cals J., Ament, A., Hood, K. et al. C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. Journal of Evaluation in Clinical Practice, December 2011, 17; 1059-1069
- Cals J., Chappin F., Hopstaken R. et al. C-reactive protein point-of-care testing for lower respiratory tract infections: a qualitative evaluation of experiences by GPs. Family Practice 2010; 27:212–218

Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:
77017_1488200334_3516_Microsoft_Word___In_te_vullen_lijst_bij_afname_POC_CRP_test_versie_mattia_pdf.pdf
73996_1488200342_2704_Microsoft_Word___Informed_Consent1_voor_ethische_commissie_pdf.pdf

Promotor: Bert Vaes (bert.vaes@kuleuven.be - u0087897 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Hoofdonderzoeker: Mattia Merckx (mattia.merckx@student.kuleuven.be - s0218149)
Registratienummer: mp19360

Bijlage 9: Goedkeuring Ethische Commissie

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Impact van de point of care CRP test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en ...

BEANTWOORDEN ALLEN BEANTWOORDEN DOORSTUREN

Markeren als ongele

Martine Goossens <martine.goossens@kuleuven.be>
wo 22-3-2017 19:54
Inbox

Aan: Bert Vaes;

CC: Mattia Merckx;

U hebt geantwoord op 23-4-2017 13:31.

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Impact van de point of care CRP test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en na het uitvoeren van de point of care CRP test." onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Impact van de point of care CRP test op het antibioticabeleid bij acute respiratoire infecties bij ouderen in de huisartsenpraktijk; een vergelijking van het antibioticagebruik voor en na het uitvoeren van de point of care CRP test." and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

> De OBC keurt de aanvraag goed met volgende opmerkingen: Wat zijn de financiële implicaties voor de deelnemer; extra kosten? Graag ontvangt ze op deze vragen nog een antwoord

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)