Indicaties voor een C-reactief proteïne point-of-care test in de huisartspraktijk

Deel B: Focus op lage luchtweginfecties, urineweginfecties, huid en weke delen infecties, alsook meningitis.

Vrancken Charlotte, HAIO aan KU Leuven

In samenwerking met Dr. Grossen Chloé, HAIO aan KU Leuven (Deel A)

Promotor: Prof. Dr. Verbakel Jan, KU Leuven en ACHG

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 2020]

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.

Inhoud

Inhoud 3

Lijst met gebruikte afkortingen 4

Abstract 5

Inleiding 6

Methode 7

Resultaten

1. Urineweginfecties 9
2. Huidinfecties 15
3. Meningitis 19
4. Lage luchtweginfecties 20

Bespreking

1. Urineweginfecties 26
2. Huidinfecties 29
3. Meningitis 31
4. Lage luchtweginfecties 33

Conclusie 35

Nawoord 35

Referenties 36

Bijlages 51

Afkortingenlijst:

APN: Acute PyeloNephritis

AOPN: Acute Obstructieve PyeloNephritis

AUC: Area Under (ROC)Curve

CRP: C-Reactief Proteïne

CT: Computer Tomografie, scan

DVT: Diepe Veneuze Thrombose

ESR: Sedimentatie

HZ: Herpes Zoster

LR+: Positive Likelihood Ratio

LR-: Negative Likelihood Ratio

NF: Necrotiserende Fasciitis

NPV: Negative Predictive Value

PCT: ProCalciTonine

POC(T): Point-of-care Testing

PP: Patiëntenpopulatie

PPV: Positive Predictive Value

OR: Odds Ratio

RX: Radiografie

Sn: Sensitiviteit

Sp: Specificiteit

SSTI: Skin and Soft Tissue Infection = Huid- en wekedeleninfecties

UTI/UWI: Urinary Tract Infections = UrineWegInfecties

WBC: Witte Bloedcellen, leukocytenaantal

Abstract

Inleiding:

Infectieziekten komen frequent voor in de huisartspraktijk. Adequate antibioticatherapie kan levens sparen, maar overbehandeling leidt tot resistentie-ontwikkeling, medicalisering van milde, zelflimiterende aandoeningen, hogere kosten en nevenwerkingen (die mogelijk het herstel zelfs vertragen). De hoeveelheid C-reactief proteïne in het bloed van een patiënt stijgt binnen 6 à 8 uur na blootstelling aan een pathogeen en kan middels point-of-care testing binnen enkele minuten in de huisartspraktijk bepaald worden na een eenvoudige vingerprik. Het diagnostisch nut van CRP-meting voor het onderscheiden van infectieuze aandoeningen, alsook therapeutische waarde van point-of care of POC CRP voor instellen van gepast beleid, werden reeds beschreven.

Doelstelling:

- Bepalen van de diagnostische, prognostische en/of therapeutische waarde van het C-reactief proteïne (CRP) bij frequent voorkomende infectieuze aandoeningen (1. urineweginfecties, 2. meningitis, 3. huidinfecties en 4. lage luchtweginfecties) bij volwassenen in de eerste lijn.
- Bepalen van optimale cutoff-waarden voor het CRP.
- Nagaan of POC CRP leidt tot gerichter beleid (antibioticagebruik en/of verwijzing).

Voor de literatuurstudie hanteerden de twee onafhankelijke student-onderzoekers het waterval-principe, startend met regionale quaternaire bronnen zoals Domus Medica en NHG Standaarden, en eindigend met Cochrane en MedLine.
Er werden flowcharts ontworpen per thema als overzichtelijke tool voor diagnose en beleid met behulp van POC CRP tijdens het huisartsconsult van volwassenen met infectieziekten.

Resultaten en bespreking:

1. CRP-bepaling heeft diagnostische waarde bij urineweginfecties. Een cutoff van 40 mg/L wordt weerhouden voor de waarschijnlijkheidsdiagnose van pyelonephritis en nood aan antibiotica. CRP-waarden lager dan 10mg/L sluiten weefselinvasie vrijwel uit bij plasklachten en/of UWI, alsook aanwezigheid van urineweginfectie bij nierkoliek of acute obstructieve pyelonephritis. Forse CRP-stijgingen worden gemeld bij slechte prognose of complicaties (bacteriëmie, SIRS, sepsis, hospitalisatie, mortaliteit).
2. Hoewel CRP-waarden van minstens 40 mg/L goede sensitiviteit en specificiteit vertoonden voor het onderscheiden van bacteriële en aseptische/virale meningitis, blijft het aangewezen dringend te hospitaliseren bij tekens van menigeale prikkeling of vermoeden van meningitis.
3. Er wordt een significante stijging van het CRP waargenomen bij verscheidene huidinfecties, waarbij geen diagnostische cutoff 's bepaald konden worden. Bij SSTI met CRP-waarden >150 mg/L dient onderliggende necrose uitgesloten te worden. Forse stijgingen worden gezien bij slechtere prognose en nood aan langdurige therapie of therapieswitch.
4. Luchtweginfectie lijkt, op vlak van CRP, het meest onderzochte subject. Cutoff 's voor diagnose en beleid werden reeds geïntegreerd in Nederlandstalige richtlijnen. Bij CRP-gehalte van meer dan 100 mg/L is een pneumonie zeer waarschijnlijk en dient antibiotica gestart te worden. Bij waarden tussen 20 en 100 mg/L is het beleid afhankelijk van het klinisch onderzoek en/of risicofactoren, vanaf 30 mg/L is RX Thorax aangewezen. Bij waarden lager dan 20 mg/L wordt een afwachtende houding geadviseerd. Waarden boven 100 mg/L kunnen wijzen op slechtere prognose, 200 mg/L of meer laat bacteriëmie vermoeden. Voor dit onderdeel kon dan ook een (milde) gunstige evolutie in het antibiotica-voorschrijfgedrag weerhouden worden.

Inleiding

Als huisarts in opleiding wordt het al snel duidelijk dat in de eerstelijnsgeneeskunde tekstboek-situaties slechts zelden voorkomen. Bij éénzelfde klacht kan een breed spectrum aan oorzaken weerhouden worden. Het consult waarop de diagnose gesteld dient te worden, is slechts een momentopname in het ziekteproces. De ernst van een aandoening bevindt zich in een continuüm van mild tot levensbedreigend. Banale hoest of verkoudheidsklachten kunnen bijvoorbeeld evolueren naar een pneumonie, al dan niet met bacteriëmie, met soms dringende nood aan hospitalisatie en/of overlijden. Rekening houdend met de aard en prognose van de aandoening, alsook de weerbaarheid van de patiënt, dient er gepaste therapie opgestart te worden. Het is de taak van de huisarts om in deze brede grijze zone net die patiënten te kunnen identificeren die nood hebben aan intensievere therapie, zoals antibiotica, doorverwijzing of hospitalisatie. Om het kaf van het koren te scheiden kan men een uitgebreide anamnese afnemen en grondig klinisch onderzoek uitvoeren. Meestal zijn er slechts beperkte technische interventies mogelijk binnen de huisartspraktijk. Deze technieken dienen steeds laagdrempelig te blijven, zowel qua invasiviteit, als qua kost. Uiteraard speelt gebruiksgemak en snelheid hierbij ook een rol.

Infectieziekten geven frequent, vaker bij kinderen dan bij volwassenen, aanleiding tot een huisarts-consult, zo blijkt uit cijfers representatief voor de Vlaamse populatie geraadpleegd via Intego.[1] Onder gepaste (antibiotica-)therapie kunnen de klachten van infectieuze aandoeningen snel verbeteren of genezen. Mede door de huidige COVID-pandemie, is de bevolking meer dan ooit angstig voor een noodlottige afloop. Er dient echter zeker niet steeds heil gezocht te worden in antibiotica. Het Federaal Kenniscentrum publiceerde in 2019 nog een uitgebreid artikel omtrent antibioticabeleid. Ongepast gebruik en/of voorschrijfgedrag heeft op verschillende vlakken belangrijke gevolgen.[2] Over-use kan leiden tot medicalisering van banale zelflimiterende aandoeningen met bovendien ongunstige neveneffecten. Naast ongemakken voor de individuele patiënt, kunnen er ook grotere globale nadelen optreden zoals de alom gekende resistentie-vorming van kiemen. Nodeloze kosten worden noch door de gezondheidszorg (overheid), noch door de patiënt geapprecieerd. Anderzijds wenst uiteraard geen enkele arts pathologie met potentieel slechte prognose (in ziektelast of mortaliteitscijfers) onder-behandeld te laten. Een gebruiksvriendelijke test (snel, weinig invasief voor de patiënten en praktisch voor de arts, en liefst ook nog goedkoop) met een hoge sensitiviteit om zware pathologie met slechte outcome uit te sluiten, oftewel met hoge specificiteit als aantoner, zou ideaal zijn.[3]

Voorlopig blijft de gouden standaard bij infectieziekten het aantonen van de kiem op basis van een kweek (bv. sputumcollectie met kweek of PCR, urine- of hemocultuur). De duur van dit onderzoek, ca. 72 uur, is echter een belangrijk pijnpunt. Snelle adequate antibioticatherapie spaart levens, doch vaak wordt deze nu nodeloos empirisch gestart in afwachting op dit resultaat. [4]

C-reactief proteïne (CRP) is een acute fase-eiwit, gesynthetiseerd in de lever, dat zijn naam dankt aan de mogelijkheid om te precipiteren met C-polysacharide uit pneumokokkenkapsel. Activatie gebeurd door interleukines (vooral IL-6) afkomstig van monocyten en macrofagen. Het CRP bindt aan pathogenen alsook beschadigde lichaamseigen cellen, waardoor de complementcascade start. Anderzijds kan het CRP ook rechtstreeks aan een fagocyt binden, met eliminatie van de gebonden cel tot gevolg. Het CRP induceert de synthese van inflammatoire cytokinen. Het CRP wordt onrechtstreeks getriggerd door diverse (pathogene) stimuli heeft een anti-inflammatoir effect. [5]

Het CRP stijgt binnen 6-8 uur na blootstelling aan een pathogeen en bereikt een piek na 24 tot 72 uur. Omwille van de korte halfwaardetijd reageert de CRP-spiegel snel op (patho)fysiologische veranderingen. [5]

Reeds in 1982 werd door Morley en Kushner een significante CRP verhoging beschreven, met een cutoff van 10 mg/L voor bacteriële infecties. Het CRP zou nuttig kunnen zijn bij het onderscheiden van pyelonephritis versus cystitis, bacteriële pneumonie versus acute bronchitis, acute bronchitis van ongecompliceerde of chronische obstructieve bronchitis (COPD), alsook bacteriële meningitis versus aseptische meningitis.[6] Een meting van het CRP-gehalte in serum zou dus een diagnostische, maar tevens prognostische en/of therapeutische waarde kunnen hebben bij infectieziekten. Bijgevolg zou CRP-sneltest een handige tool kunnen zijn voor het bepalen van de meest geschikte behandeling (antibiotica, specialistisch beleid, hospitalisatie) voor de individuele patiënt.

Sinds enkele jaren zijn er zeer accurate point-of-care-tests, voor onder andere het C-reactief proteïne (POC CRP) op de markt gebracht door verschillende firma's [7]. Een POC CRP-toestel kan aan de hand van één druppel bloed, gepreleveerd via een kleine vingerprik, binnen een 4-tal minuten een correcte CRP-waarde berekenen. [8] Het kostenplaatje van zo'n POC CRP, in casu de Afinion van Abbott® anno 2020, is in bijlage toegevoegd. (Bijlage 1.) Laboratoria kunnen een deel van de analysekost aan het RIZIV verhalen. Helaas is dit nog niet het geval voor huisarts(praktijk)en.

Een Vlaamse studie uit 2015 beschrijft het nut van CRP-bepaling aan de hand van POC Testing in de huisartsenpraktijk. [9] De Abbott Afinion® CRP test zou een accurate waarde met een hoge analytische nauwkeurigheid opleveren bij zowel volwassenen als kinderen. Hierbij wordt tevens gebruiksgemak bij kinderen benadrukt, vingerprik versus venapunctie. Verder spitst de onderzoeker zich specifiek toe op het opsporen van ernstige infectieuze aandoeningen bij kinderen door middel van klinische tekens (4-punts beslisboom) en POC CRP. In deze thesis wordt een gelijkaardige strategie toegepast, gericht op de volwassen patiënt.

Het opzet van deze literatuurstudie is het nagaan van de huidig beschikbare evidentie betreffende het gebruik van CRP als diagnostisch en therapeutisch hulpmiddel bij enkele frequent voorkomende infectieuze aandoeningen of klachtenpatronen bij een volwassen patiënt binnen de huisartsgeneeskunde. Vervolgens wordt er een geschikte cutoff bepaald. Waar mogelijk werd het effect van POC CRP bepaling op het (antibiotica)beleid nagegaan. Een ander doel van deze scriptie was het opstellen van praktische flowcharts voor gebruik van POC CRP als tool voor gepaste beleidskeuze bij infectieuze aandoeningen in de huisartspraktijk.

Methode

In de huidige paper wordt een selectie van multiple, frequent voorkomende themata verdeeld onder twee onafhankelijke student-onderzoekers, waarbij telkens de waarde van het CRP-gebruik nagegaan wordt, op diagnostisch, prognostisch en/of therapeutisch vlak. Onderstaande subjects komen hierbij aan bod, doch de cursief gedrukte, onderzocht en beschreven door collega Dr. C. Grossen, worden uitgebreid beschreven in deel A van deze paper [10];

- Respiratoire infecties, onderverdeeld in bovenste luchtwegklachten (*neus/keel/oor/ sinus*) en onderste luchtwegen (pneumonie en COPD-exacerbatie);

- Abdominale klachten (*gastro-enteritis en appendicitis*);
- Gynaecologische infecties (*PID en mastitis*);
- Urinaire klachten (urineweginfecties/acute pyelonephritis versus nephrolithiase);
- Huidaandoeningen (cellulitis/erysipelas, dermatiden, diabetisch ulcus);
- Neurologische klachten (hoofdpijn/duizeligheid/meningitis).

Het primaire doel van deze studie is om per onderwerp het nut van een CRP-bepaling in de huisartspraktijk te onderzoeken. Dit nut kan in verschillende opzichten benaderd worden. In casu worden zowel diagnostische waarde, prognostische waarde, als indicatieve waarde voor het bepalen van therapie (meer bepaald antibioticakuur of hospitalisatie) behandeld, deze waarden zijn immers niet onafhankelijk.

Indien er een significant 'nut' gezien wordt, komt als tweede onderzoeksvraag het bepalen van een geschikte cutoff-waarde voor CRP aan bod. Een cutoff waarde met hoge sensitiviteit kan als uitsluiter gehanteerd worden in het diagnostisch proces of beleid, terwijl hoge specificiteit een aantonende kracht heeft. Per thema wordt een flowchart ontwikkeld, bedoeld als overzichtelijke tool voor het gebruik van POC CRP Testen in de huisartsenpraktijk.

Initieel was gepland om, als 3de onderzoeksdoelstelling, voor elk thema na te gaan of het gebruik van de POC CRP Test geleid heeft tot een gerichter voorschrijfgedrag en/of doorverwijzen. Hiervoor dienen echter eerst universele cutoff 's en adviezen voor aangepast evidence based beleid vastgelegd te zijn. Hierdoor komt dit element niet bij elk onderwerp aan bod.

Wetenschappelijke bronnen werden geraadpleegd volgens het waterval-principe. Waarbij eerst naar lokale richtlijnen en point-of care bronnen gezocht werd, vervolgens (synopsen van) syntheses en tot slot originele studies. De graad van bewijskracht werd steeds kleiner naarmate de stap in de literatuurstudie. Alle onderwerpen werden uniform en systematisch behandeld. In de eerste fase werden quaternaire bronnen omtrent het onderwerp specifiek gescreend voor melding van het C-reactieve proteïne. In casu de Nederlandstalige richtlijnen zoals beschikbaar via Domus Medica (DM) en de Nederlandse Huisarts-Genootschap (NHG), alsook de Belgische antibioticagids (BAPCOC) van de federale overheid. Bij de quaternaire bronnen werden tevens de NICE guidelines van het Verenigd Koninkrijk geïncludeerd. Via Cebam Digital Library for Health (CDLH of via ebpnet.be) werden de Duodecim richtlijnen gescreend, dit zijn buitenlandse guidelines aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Vervolgens werd per thema nagegaan of er interessante systematic reviews of meta-analyses gepubliceerd waren in de Cochrane en/of MEDLine database. Tot slot kwamen individuele artikels aan bod, waarbij een uniform verzoek ingediend werd via de PubMed-zoekmotor, zijnde ("*diagnose*" OR *diagnose* [MeSH]) AND ("c-reactive protein" OR c-reactive protein [MeSH]).

Voor het maken van de selectie baseerden huidige onderzoekers zich niet op de titel, maar op het volledige abstract. Er zijn immers talrijke studies gepubliceerd met als primaire einddoel een andere klinische parameter, biomarker, of objectives of outcome, maar die toch relevante informatie bevatten betreffende het CRP. De geselecteerde artikels kregen een GRADE-score. Hiervoor werd een methode gehanteerd zoals beschreven in de online Cochrane training tools [11] en in het Nederlands beschreven door Van Rooyen [12]. Voor de verschillende thema's werden vaak meerdere termen onder 'diagnose' ingegeven. Artikels betreffende kinderen werden

geëxcuseerd, alsook artikels focussend op zeer specifieke patiëntpopulaties (bijvoorbeeld HIV-positieven). Enkel Engelse, Nederlandstalige, Franse en een Duits artikel werden weerhouden. Via expert input en snow-balling werden aanvullende studies toegevoegd. Zowel gegevens betreffende huisartsconsulten als presentatie op de spoedgevallendienst of hospitaaladmissie werden bekeken. Relevante resultaten worden per thema in een overzichtstabel weergegeven.

Resultaten

1. Urineweginfecties

Tot voor kort werd er in de NHG-standaarden betreffende urinewegen ('Urineweginfecties' [13], 'Urinesteenlijden' [14], 'Mictieklachten bij mannen' [15] en 'Incontinentie voor urine bij vrouwen' [16]) geen woord gerept in verband met het CRP. In de loop van april 2020 werd de standaard 'Urineweginfecties' herzien. Hierin wordt geadviseerd geen CRP-meting te verrichten, aangezien dit onvoldoende zou helpen om een onderscheid te maken tussen een cystitis en urineweginfecties met weefselinvasie (pyelonefritis en prostatitis). De werkgroep baseerde zich hiervoor op een Indische (laag-kwalitatieve) studie die evenwel een significant verschil in CRP-waarde aantoont bij volwassenen met pyelonefritis versus cystitis (en controles; $p<0.01$), zonder cutoff, sensitiviteit of specificiteit te bepalen [17]. Er zou, naar 2 andere artikels, evenmin een mooie correlatie zijn tussen de CRP-waarde en bacteriëmie [34] of hospitalisatie [36].

Volgens de DUODECIM richtlijnen, geraadpleegd via Cebam Digital Library fot Health (CDLH), zou een CRP-bepaling nuttig zijn bij 'Urineweginfecties' [18] om te bepalen of er weefselinvasie aanwezig is. Dit onderscheid is van belang aangezien hierbij een intensievere en langdurigere antibioticakuur genoodzaakt is. Een CRP-waarde van minstens 40 mg/L, in combinatie met koorts, flank- of rugpijn en/of urinaire symptomen, zou wijzen op een pyelonefritis. Bij vermoeden van 'Acute bacteriële prostatitis' [19] meldt deze richtlijn tevens steeds CRP-bepaling te verrichten, gezien deze meestal verhoogd is. Hier werd geen cutoff beschreven. De DUODECIM richtlijnen raden dan ook CRP-meting aan bij urinaire symptomen zoals 'Pollakisurie en nycturie' [20] en 'Hematurie' [21] (niet bij 'Polyurie', 'Zwakke urinestraal', 'Urineretentie', 'Urine-incontinentie bij vrouwen', noch 'urine-incontinentie bij ouderen'). Voorlopig wordt er in de nationale richtlijn (Domus Medica) betreffende 'Cystitis bij de vrouw' [22] niet gesproken over de CRP-waarde. Het C-reactieve proteïne werd niet vermeld in 'Nierstenen' [23], de DUODECIM richtlijn aangepast aan de Belgische zorgcontext. De Belgische antibioticagids (BAPCOC) meldt het zelflimiterende verloop van ongecompliceerde urineweginfecties, in overleg met de patiënt wordt een afwachtend beleid voorgesteld zonder cultuur. Met antibiotica zullen de klachten sneller verdwijnen en minder kans op recidief. Bij verhoogd risico op gecompliceerde cystitis of bij acute pyelonephritis is het aangewezen blind te starten met antibiotische therapie in afwachting op het antibiogram van de cultuur; bij teken van sepsis is intraveneuze toediening noodzakelijk volgens BAPCOC. Specifieke gevallen zoals zwangerschap, kinderen of onderliggend urologisch lijden vragen om verwijzing. Bij acute prostatitis zal langduriger antibioticatherapie nodig zijn.[24] Noch in de antibioticagids, noch bij de BCFI Folia omtrent rationeel gebruik van antibiotica bij urineweginfecties in eerste lijn werd het CRP vermeld. Algemeen kan opgemerkt worden dat de richtlijnen uit de lage landen, voorkeur geven aan een grondig anamnestisch, klinisch, urineonderzoek (dipstick) en eventueel cultuur bij de differentieel diagnose en instelling van beleid bij urinaire klachten. Andere point-of care bronnen geraadpleegd via EBMPracticenet, zoals DynaMed, Big Five, formularia en journals, meldden geen CRP in secties betreffende urineweginfecties.

NICE guidelines bevatten wel info over CRP-gebruik bij urineweginfecties, doch raden af om bij kinderen, jonger dan 16, zich enkel hierop te baseren. Er is hierover geen info betreffende volwassenen. [26]

De Cochrane database toont slechts één diagnostische en één interventie review betreffende urinaire klachten waarin het nut van CRP beschreven wordt. De studiepopulatie betreft echter enkel kinderen (en valt daarbij buiten dit onderzoeksdomein). Deze diagnostische review wordt tevens aangehaald in de nieuwe NHG standaard[18], omvat 13 studies en meet een gemiddelde sensitiviteit van 94% en specificiteit van 39% bij cutoff van 20 mg/L. [25]

Medline search via PubMed-zoekmotor:

Query format: (“*diagnose*” OR *diagnose* [MeSH]) AND (“c-reactive protein” OR c-reactive protein [MeSH])	Totaal aantal resultaten	Aantal artikels excl. kinderen: Filter adult	Aantal artikels na taalselectie: Engels, Nederlands, Frans	Systematic Reviews/Meta-analyses
Cystitis	48	22	20	0
Pyelonephritis	243	86	66	0
Urinary tract infection	484	178	155	1 (niet weerhouden)

i. CRP als onderscheid tussen cystitis versus acute pyelonephritis: zie tabel 1

Een Zweeds artikel uit 1996 toonde reeds aan dat het gemiddelde CRP significant hoger was bij vrouwen met symptomatische urineweginfecties én klinische tekens van pyelonefritis (flankpijn en/of koorts). Een CRP-stijging boven 10 mg/L zou volgens die onderzoekers wijzen op pyelonefritis.[27] In 2003 legt een ander Zweeds artikel de cutoff op 40 mg/L, met een sensitiviteit van 88% en specificiteit 100% voor pyelonefritis (gebaseerd op flankpijn, rectale temperatuur van minstens 38°C, urinecultuur en/of nitriet op dipstick) versus cystitis. [28]

Tabel 1: Overzicht geselecteerde artikels voor CRP als onderscheid voor cystitis versus APN

Auteur, jaar	Populatie	Verschil in gemiddelde CRP-waarde	Info, cutoff, sensitiviteit, specificiteit
Jellheden, 1996 [27]	819 vrouwen	Significant verschil mean CRP bij UTI m/z APN (obv flankpijn/koorts)	Cutoff CRP >= 10 mg/L geeft p=0.001 voor APN bij E. Coli-infectie, en p = 0.01 voor APN door S. saprophyticus.
Lannergard, 2003 [28]	69	Significant verschil mean CRP in cystitis m/z APN (p<0.001)	Cutoff CRP >= 40 mg/L (p=0.03) geeft sensitiviteit van 88% en specificiteit van 100%.

Masajtis-Zagajewska, 2015 [29]	45	Significant verschil CRP (en PCT en IL-6) UTI m/z APN (obv flankpijn/ koorts (p<0.001) Geen significant verschil UTI vs controle	Cutoff CRP 94.5 mg/L (9.45 mg/dL) voor U-UTI/APN geeft AUC 1.00. Cutoff CRP 8.37 mg/L (8.37 mg/dL) voor L-UTI geeft AUC 0.571.

ii. CRP bij urineweginfecties als indicator voor de ernst (i.e. aanwezigheid van bacteriëmie, nood tot hospitalisatie, outcome of mortaliteit): zie Tabel 2

Recentere literatuur betreffende urineweginfecties (UTI) en CRP focust niet zozeer op het onderscheid tussen een bovenste en onderste UTI. Onderzoekers die de correlatie van het CRP met bacteriëmie nagaan bij patiënten met UTI, vinden meermaals een significant verschil in gemiddelde CRP-waarde. [30 – 37, 44] Sommigen trachten hierbij tevens een optimale cutoff-waarde voor het CRP vast te leggen om bacteriëmie aan te tonen en/of uit te sluiten. [31 – 35] Een belang voor het bepalen van nood tot hospitalisatie werd in meerdere studies onderzocht. [36 – 39, 41-42] Slechts enkele studies bekijken klinisch falen [40, 45], SIRS [43 - 44], mortaliteit [36] en recidief [46]. In de artikels werd het diagnostisch, prognostisch of therapeutisch nut van CRP vergeleken met klinische parameters, biomarkers of scoresystemen. Er kon slechts één artikel worden weerhouden dat het verband met antibiotica onderzocht. [46]

Tabel 2: CRP bij UTI als indicator voor ernst

Auteur, jaar	PP	Verschil in gemiddelde CRP-waarde	Info; cutoff
Julian-Jimenez, 2015 [30]	328	Niet-significant verschil UTI m/z **bacteriëmie** p = 0.454	UTI met bacteriëmie komt vaker voor bij UpperUTI (p<0.001) en geeft hogere 30d mortaliteit (p=0.001). Significant verschil voor bacteriëmie bij PCT (p<0.001) en lactaat (p=0.001); PCT is tevens gecorreleerd met ernst sepsis en 30dagen mortaliteit (p<0.001). AUC 0.532
Seo, 2016 [31]	314	Significant verschil gemiddelde CRP bij vrouwen met APN m/z **bacteriëmie** p<0.01	Cutoff CRP >= 50 mg/L (p=0.03) geeft Sn van 87.0%, Sp van 23.0%, PPV 42.1% en NPV 73.3%; Cutoff CRP >= 100 mg/L (p=0.049) geeft Sn 70.7%, Sp 40.3%, PPV 43.3% en NPV 68.1%; Cutoff CRP >= 150 mg/L (p<0.01) geeft Sn 52.0%, Sp 64.4%, PPV 48.5% en NPV 67.6%; AUC CRP 0.61 Multivariate analyse toont geen significantie voor CRP (p=0.147 AOR 1.00), wel voor lactaat p=0.010 AUC 0.67, cutoff 1.4 mmol/L
Ha, 2013 [32]	147	Significant verschil in CRP bij APN m/z **bacteriëmie** (p=0.036, AUC 0.602)	Univariate analyse toont significant verschil CRP cutoff >= 100 mg/L (p=0.0.009). Multivariate analyse toont geen significantie voor CRP cutoff >= 100 mg/L; (p=0.466 AOR 1.37), wel voor PCT >= 1.63µg (p=0.001, AUC 0.746, Sn 61.9%, Sp 81.0, PPV 81.3%, NPV 61.5%) en leeftijd >= 65j (p=0.001). **Cutoff CRP >=80 mg/L (Youden Index)** geeft Sn 71.4%, Sp 50.8%, PPV 65.9% en NPV 57.1%; Cutoff CRP >=100 mg/L geeft Sn 63.1%, Sp 58.7%, PPV 67.1% en NPV 54.4%;
Guinard-Barbier, 2011	347	Significant verschil in mean CRP (PCT, MR-proANP) bij UTI m/z	APN m/z bacteriëmie: • CRP AUC 0.66 p=0.53 • PCT AUC 0.779 p<0.001

[33] (BIS, andere focus)		**bacteriëmie** (p< 0.01)	• MR-proANP AUC 0.689 p<0.01 Cutoff CRP >= 27 mg/L geeft sensitiviteit van 94%, Sp van 14%, PPV 20% en NPV 91%; **Cutoff CRP >=136 mg/L (Youden Index)** geeft Sn van 65%, Sp 65%, PPV 30% en NPV 89%; Cutoff CRP >= 325 mg/L geeft Sn van 13%, Sp van 95%, PPV 39% en NPV 82%.
Lee, 2014 [34]	325	Significant verschil mean CRP bij fUTI m/z **bacteriëmie** (p=0.01)	Univariate analyse toont significant verschil CRP cutoff > 100 mg/L (p<0.01). Multivariate analyse toont geen significantie voor CRP cutoff > 100 mg/L; (p=0.21, AOR 1.03), wel voor PCT > 0.5ng/mL (p=0.03, AUC 0.746, Sn 61.9%, Sp 81.0, PPV 81.3%, NPV 61.5%), leeftijd (p<0.01), SBP <90 mmHg (p=0.03) en >39°C (p<0.01)
Lalueza, 2016 [35]	213	Significant verschil mean CRP bij UTI m/z **bacteriëmie** (p<0.0001)	Cutoff > 150 mg/L (15mg/dL) toont p=0.001 voor UTI met bacteriëmie Multivariate analyse bij CRP geeft p=0.022 voor aanwezigheid van bacteriëmie bij UTI; tevens solide maligniteit (p=0.04), >80% neutrofielen (p=0.0006) en pyurie (p0.0004). bacteriëmie bij UTI geeft significant meer SIRS of MOF (p<0.0001). Kans op bacteriëmie = 1/(1+exp[-3.646 + 1.16x(eender welke solide tumor) + 1.766x neutrofilie + 0.0448x CRP (mg/dL) + 1.4904x pyurie]; Nomogram: zie bijlage, Figuur 1
Van der Starre, 2014 [36]	494	CRP niet significant verschillend bij fUTI m/z **bacteriëmie** noch m/z nood tot **hospitalisatie** of ICU noch 30 dagen **mortaliteit** (allen AUC<0.60)	Voorspeller van 30d mortaliteit : CRP AUC=0.59 Cutoff CRP >= 6 mg/L geeft Sn 100.0%, Sp1.3%, PPV 2.5%, NPV 100.0%; Cutoff CRP >=8 mg/L geeft Sn 100.0%, Sp 2.1%, PPV 2.5% en NPV 100.0%; Cutoff CRP >= 10 mg/L geeft Sn 100.0%, Sp 2.8%, PPV 2.5% en NPV 100.0%; MR-proADM (AUC 0.83), cutoff 1.00 nM geeft Sn 91.7%, Sp 48.0%, PPV 4.3% en NPV 99.6%, PCT (AUC=0.71) Nood tot hospitalisatie: MR-proAMD AUC 0.82 vs PCT AUC 0.69 Nood tot ICUopname: MR-proADM AUC 0.77 vs PCT AUC 0.75 bacteriëmie: MR-proADM AUC 0.78 vs PCT AUC 0.81
Claessens, 2017 [37]	312	Significant verschil in CRP bij APN vs controls (p<0.001), niet bijkomend bij **bacteriëmie** (p=0.87) en nood tot **hospitalisatie** (p=0.26)	APN vs gezonde populatie CRP AUC 0.99 p<0.001 **Cutoff CRP >= 0.06 µg/L** geeft Sn 90%, Sp 94%, PPV 99% en NPV 57%; Cutoff CRP >= 0.08 µg/L geeft Sn 81%, Sp 96%, PPV 99% en NPV 41%; !! Bedenking: in de tabel lijken CRP en PCT waarden verwisseld !! PCT AUC 0.98 p<0.001, cutoff 7 mg/L: Sn 96%, Sp 96% Presepsin (=sCD14-ST) AUC 0.90, p<0.001, cutoff 340ng/L: Sn 74%, Sp 94% APN m/z bacteriëmie: CRP AUC 0.64 p=0.87; PCT AUC 0.78 p<0.001; Presepsin AUC 0.63 p=0.001 APN m/z nood tot admissie: CRP AUC 0.71 p=0.26; PCT AUC 0.72 p=0.18; Presepsin AUC 0.67 p<0.001
Claessens BIS, 2010 [38]	582	Significant verschil in CRP (en PCT en MR-proANP) bij UTI m/z nood tot **hospitalisatie** p<0.01	CRP nood tot admissie AUC 0.69 (vs MR-proANP 0.75 vs PCT 0.75) Cutoff CRP >= 21 mg/L geeft Sn 95.2%, Sp 26.3%, PPV 26% en NPV 95%; **Cutoff CRP >=93 mg/L (Youden Index)** geeft Sn 67.5%, Sp 62.3%, PPV 33% en NPV 87%; Cutoff CRP >= 261 mg/L geeft Sn 17.5%, Sp 95.0%, PPV 49% en NPV 81%;
Stalenhoef, 2018 [39]	249	Geen significant verschil in CRP bij fUTI m/z nood tot **hospitalisatie**, geen significante correlatie PRACTICE score en CRP	Voorspellen ernstig verloop: CRP AUC 0.55 MR-proADM wel significant gecorreleerd aan PRACTICE score (p < 0.001), voorspellen severe course AUC 0.86, en voorspellen nood tot hospitalisatie (p < 0.01) bij presentatie AUC 0.68, bij initieel outpatiënts AUC 0.74, Best MR-proADM cutoff 0.80 mmol/L

Stalenhoef, 2019 [40]	313	Geen significante correlatie CRP bij fUTI en klinische parameters noch **therapiefalen**	Noch CRP, noch PCT of MR-proADM goede voorspeller van therapiefalen of outcome na 7 versus 14 dagen antibioticatherapie. PCT en MR-proAMD wel significant verschillend bij fUTI m/z bacteriëmie (p<0.001), MR-proADM tevens gecorreleerd aan duur hospitalisatie (p<0.001)
Kang, 2013 [41]	192	Significant verschil CRP bij fUTI m/z nood tot **hospitaal admissie** (p<0.001)	Univariate en multivariate analyses tonen significant verschil CRP cutoff > 100 mg/L (p<0.01), tevens significant voor leeftijd >= 65j (p<0.001), > 90% neutrofielen (p=0.002), creatinine > 1.5 mg/dL (p=0.003) en albumine <3.3g/dL (p<0.001). Scoring model AUC 0.770 (Bijlage, Figuur 2)
Rhee, 2011 [42]	388	Geen significant verschil mean CRP bij vrouwen met fUTI m/z nood tot **hospitalisatie** (p=0.095)	Multivariate analyse bij CRP >= 100 mg/L geeft p=0.020 voor nood tot hospitalisatie bij vrouwen met fUTI; tevens albuminemie <3.3 g/dL (p=0.030) en recente ziekenhuisopname (p=0.026).
Shigemura, 2013 [43]	70	Significant verschil CRP bij UTI met bacteriëmie m/z **SIRS** p<0.01	Univariate en multivariate analyses tonen significant verschil CRP (p<0.01) bij UTI met bacteriëmie met vv zonder SIRS, tevens significant bij aanwezigheid van blaascatheter (p=0.04),
Park, 2013 [44]	240	Significant verschil CRP bij vrouwen met APN met milde versus ernstige **sepsis** (p<0.05) Significant verschil CRP bij vrouwen met APN m/z **bacteriëmie** (p<0.05)	Significant verschil CRP bij vrouwen met APN met milde (APN en APN met SIRS) versus ernstige sepsis (ernstige sepsis en septische shock) (p<0.05). Enkel PCT significant tussen 4 groepen en bij bacteriëmie met bepaling cutoff, sensitiviteit en specificiteit per categorie. CRP AUC sepsis 0.67 – severe sepsis: 0.62 – septische shock: 0.66 PCT AUC sepsis 0.75 – severe sepsis 0.73 – septische shock 0.76 bacteriëmie: CRP AUC 0.64 vs PCT AUC 0.72 Mortaliteit: PCT AUC 0.68
Wie, 2013 [45]	1062	Significant verschil CRP bij vrouwen met APN m/z **vroegtijdig klinisch falen**	Multivariate analyse toon significant verschil (p=0.003) voor 'early clinical failure' bij cutoff CRP >= 200 mg/L (20mg/dL), niet significant voor mortaliteit.
Yang, 2008 [46]	189	Significant verschil CRP bij APN m/z **recidief**	Simpele en multiple regressieanalyse tonen significant verband CRP bij ontslag bij APN met versus zonder recidief (p=0.001 simple en p=0.006 multiple). Cutoff CRP bij ontslag > 40 mg/L (4 mg/dL) p=0.45 Cutoff CRP bij hospitalisatie > 150 mg/L (15 mg/dL) geeft kans op langere duur hospitalisatie (p<0.001 voor > 6dagen) en nood aan IV-antibiotica (p<0.001) Multiple regressie toont significant verschil in CRP bij admissie (p=0.048).

iii. CRP bij patiënten met nierstenen (acute obstructieve pyelonephritis of AOPN) als indicator voor ernst: zie Tabel 3

Studies in onderstaande tabel onderzoeken specifiek de populatie van patiënten met nierstenen (AOPN). Hoewel uiteenlopende inclusiecriteria en onderzoeksdoelstellingen gehanteerd worden, komt een cutoff waarde voor CRP van 10 à 15 mg/L meermaals aan bod en lijkt te correleren met verhoogde kans op UTI. [47-49] Vanaf 28 mg/L CRP meldt een artikel sensitiviteit van 75.8%, specificiteit van 88.9%, PPV van 87.2% en NPV van 78.6% voor heelkundige interventie. [48]

Tabel 3: CRP bij AOPN als indicator voor ernst

Auteur, jaar	PP	Verschil gemiddelde CRP-waarde	Info; cutoff
Yamamichi, 2018 [47]	143	Significant verschil AOPN met/zonder sepsis (SIRS en cultuur) p = 0.0017	Multivariabele analyse toont p = 0.0119 op septische shock bij CRP vanaf 10 mg/L, en p = 0.0098 bij diabetes mellitus.
Angulo, 2009 [48]	110	Significant verschil nierkoliek en steen, m/z nood drainage p<0.0001; AUC 0.868	Regressieanalyse toont p = 0.0001 voor zowel leeftijd als CRP als onafhankelijke voorspeller voor nood aan heelkundige diversie Cutoff 28 mg/L geeft sensitiviteit van 75.8%, specificiteit van 88.9%, PPV 87.2% en NPV 78.6%.
Rosenhammer, 2018 [49]	196	Geen significant verschil gemiddelde CRP, p=0.239 Bij univariate regressie AOPN m/t UTI significant p=0.014, multivariate geen significant verschil	Multivariate analyse toont p=0.018 bij CRP >= 15 mg/L voor aanwezigheid van UTI bij acute nierkoliek ten gevolge van nierstenen; tevens leeftijd >= 54j p=0.001 en vermoeden van UTI bij urineanalyse p=0.008 (nitriet of kweek >20/hpf of leuko's >20/hpf) Cutoff 15 mg/L geeft sensitiviteit van 39%, specificiteit van 88%, PPV 33% en NPV 90%; AUC 0.559
Kakinoki, 2018 [50]	69	Significant verschil AOPN m/z urosepsis p<0.001	Multivariate analyse toont p=0.00629 bij CRP >= 15 mg/L voor aanwezigheid van urosepsis bij AOPN; tevens serumalbumine >=3g/dL significant p=0.00626; SIRS criteria op zich niet significant p=0.24007 Cutoff 15 mg/L geeft sensitiviteit van 39%, specificiteit van 88%, PPV 33% en NPV 90%; AUC 0.559
Ko, 2016 [51]	49	Significant verschil AOPN met sepsis m/z SIRS p=0.043	Multivariate analyse toont geen significantie voor CRP, wel voor PCT p=0.046 en plaatjesaantal p=0.043 verhoogd risico op septische shock (Positieve bloedcultuur enkel significant in univariate analyse, p=0.026) Cutoff voor PCT 0.52ng/mL: AUC=0.929, Sn 86.7% en Sp 85.3%
Wei Zhu, 2013 [52]	169	Significant verschil mean CRP in AOPN m/z SIRS bij presentatie (p<0.001) en na 48u (p=0.005)	Significant verschil CRP, PCT en urine NGAL (p<0.001) bij AOPN m/z SIRS bij presentatie en na 48u behandeling. Alleen urine NGAL significant verschillend tussen AOPN en controls. AOPN met SIRS, unbehandeld: Cutoff 16.8 mg/L CRP geeft sensitiviteit van 62.1%, specificiteit van 92.3%; AUC 0.829 Cutoff 3.91 ng/mL NGAL Sn 72.4%, Sp 90.4%; AUC 0.884 Cutoff 2.92 ng/mL PCT Sn 73.6%, Sp 92.3%; AUC 0.847 AOPN met SIRS, na 48u Cutoff 12.3 mg/L CRP geeft sensitiviteit van 68.3%, specificiteit van 76.9%; AUC 0.761 Cutoff 2.57 ng/mL NGAL Sn 76.8%, Sp 86.5%; AUC 0.822 Cutoff 2.48 ng/mL PCT Sn 81.7%, Sp 44.2%; AUC 0.657

iv. CRP en Beeldvorming bij urineweginfecties: zie Tabel 4

Artikels die naast klinische parameters en labo-technisch urine- en/of bloedonderzoek, tevens beeldvorming inschakelden on de ernst en prognose van urineweginfecties na te gaan, zijn terug te vinden in onderstaande tabel. [53 – 55]

Tabel 4: CRP en beeldvorming bij UTI

Auteur, jaar	PP	Verschil gemiddelde CRP-waarde	Info; cutoff
Paick, 2013 [53]	204	Significant verschil mean CRP bij APN met lage/hoge aantasting op CT p<0.001	Ernst (CRP, temperatuur, leukocytose) en prognose (duur koorts en hospitalisatie) APN significant gecorreleerd met gradatie aantasting van nierparenchym op CT (excl. AOPN)
Rollino, 2012 [54]	223	Geen significant verschil CRP in APN m/z hypodense zones nierparenchym op CT/NMR (p= 0.08) of m/z abces op CT/NMR p=0.4	Voorspellen van parenchymaantasting op CT/NMR: Geen significant verschil CRP, leukocytenaantal, temperatuur noch duur hospitalisatie; wel significant meer aantasting bij positieve cultuur (urine p=0.0033, bloed p=0.000001, urine en bloed p=0.0001) Voorspellen abces op CT/NMR: Geen significantie voor CRP (p=0.4); wel duur hospitalisatie (p0.00008)
Sorensen, 2013 [55]	221	Significant verschil CRP bij urosepsis (UTI + bacteriëmie) m/z echo of CT (p0.004) Niet significant (p=0.44) meer majeure bevindingen hierop	Univariate analyse toont geen significantie voor CRP (0.44), wel diabetes, leukocytenaantal, creatinine en voorafbestaande urologische aandoening, nierziekte of -steen.

2. Huidinfecties

Bij het doornemen van de Nederlandstalige richtlijnen (quaternaire bronnen) omtrent aanpak van huidinfecties bleek er (voorlopig) weinig aandacht voor de integratie van de CRP-waarde als nuttige parameter voor diagnose en/of beleidskeuze. In de richtlijnen voor de categorie Huid van Domus Medica [65-66] en de NHG Standaarden [56-64] wordt het CRP niet vermeld, met uitzondering van de standaard omtrent decubitus [61], waarbij er louter een potentiële verhoging beschreven wordt. Domus Medica, de standaarden van de Nederlandse huisartsgeneeskunde en BAPCOC adviseren de arts om zich door het klinisch beeld en elementen uit de anamnese te laten geleiden. Duodecim richtlijnen 'Erysipelas en cellulitis' [67], 'Ernstige infecties van huid en weke delen', 'Pruritus' en 'Problemen op de huid van de voet' [70] bevelen het bepalen van het CRP aan en beschrijven verhoogde waarden zonder referentiewaarde of cutoff. Bij screening van de overige Duodecim richtlijnen omtrent verscheidene dermatiden werd geen melding van het C-reactieve proteïne weerhouden. Volgens de quaternaire bronnen kan de huisarts de differentieel diagnose van huidaandoeningen stellen op basis van het klinisch beeld, waarop vervolgens gepast beleid ingesteld dient te worden. Onderscheid tussen aseptisch/atopische huidziekten versus cellulitis en erysipelas, alsook bijtwondinfectie (inclusief Lyme) en schurft is nodig gezien, antibioticatherapie bij deze laatste steeds aangewezen zijn. Bij systemische infectie, bij immuun-gecompromitteerden en bij kinderen jonger dan 3 jaar is hospitalisatie voor monitoring en intraveneuze antibiotica aangewezen. Bij milde acne is antibiotica niet aangewezen, bij matige papulopustuleuze acne kan lokaal, of bij ernstige letsels oraal antibioticum toegevoegd worden aan de basisbehandeling. [71] Het klinisch beeld is volgens de richtlijnen bepalend voor het beleid.

Via Cochrane konden geen reviews weerhouden worden waarin het diagnostisch, prognostisch of therapeutisch nut van het CRP beschreven werd. Artikels en resultaten van een uitgebreide literatuurstudie middels MedLine (secundaire en primaire bronnen) werd in enkele specifieke subcategorieën opgesplitst en in tabellen weergegeven.

Query format: ("diagnose" OR diagnose [MeSH]) AND ("c-reactive protein" OR c-reactive protein[MeSH])	Totaal aantal resultaten	Aantal artikels excl. kinderen: Filter adult	Aantal artikels na taalselectie: Engels, Nederlands, Frans	Systematic Reviews/Meta-analyses
Cellulitis	121	70	55	1 (nvt)
Erysipelas	26	21	18	0
Soft tissue infection	76	53	51	0
Skin infection	214	140	123	1 (nvt)
Dermatitis	146	88	74	0

Een significante verhoging van het gemiddelde CRP werd waargenomen bij de populatie met cellulitis, al dan niet erysipelas, ten opzichte van de controlegroep. [74 -] Artikel meldden ook significant verschil bij de SSTI-groep met versus zonder bacteriëmie. [75 - 76] Deze meerwaarde blijkt te verdwijnen wanneer het reeds een gecompliceerde SSTI betrof. Er worden wel opvallend meer hemoculturen afgenomen bij hoge CRP-waarden. [75]

Voor de differentiële diagnose met diepe veneuze trombose (DVT) wordt voor het CRP geen significantie weerhouden, doch datzelfde artikel vindt wel cutoff voor PCT met hoge specificiteit. [73] Bij huidaandoeningen van het aangezicht blijkt de gemiddelde CRP-waarde bij SSTI is

significant verschillende van deze bij patiënten met Herpes Zoster (HZ). Let wel, het CRP stijgt opnieuw significant wanneer het er een surinfectie van de HZ aanwezig blijkt. [72] Een 4-tal artikels weerhoudt tevens een significant verschil geïnfecteerd ulcus bij diabetici. [94-97]

Wanneer onderliggend necrotiserende fasciitis aanwezig is, blijkt een beduidende CRP-stijging meetbaar. Verschillende artikels melden CRP-stijging boven 150 mg/L (150, 160 of 5-voudige stijging) bij NF ten opzichte van huid- en weke delen infecties zonder necrose. [77 – 80] Onderzoekers bevelen het gebruik van de LRINEC score aan, waarbij forse CRP-stijging geïntegreerd is. Gezien de hoge mortaliteit bij necrotiserende fasciitis lijkt dit een niet te missen pathologie binnen het vooropgestelde diagnostisch landschap.

Er werden geen artikels gevonden die aan de hand van het CRP bacteriële huidinfecties trachten te onderscheiden van andere dermatiden (atopische dermatitis, contacteczema, psoriasis) of mycose. Wel blijkt er bij niet-infectieuze dermatitis eveneens een lichte, doch significante CRP-stijging meetbaar. [91-93]

Meerdere artikels behandelen prognostische of therapeutische waarde van het CRP bij cellulitis en/of erysipelas. Significante verhoging werd gemeten bij recidief [82-83], bij sepsis [85] en bij aanwezigheid van gecompliceerde varianten [86], in vergelijking met get gemiddelde CRP in bij cellulitis. Bij patiënten met nood aan langdurige hospitalisatie[81, 84, 87], langdurige IV-antibioticatherapie of antibioticaswitch [87] bleek het CRP reeds bij admissie significant gestegen, herval binnen 30 dagen kon daarentegen niet voorspeld worden aan de hand van het CRP.

Tabel 5: CRP en infecties van huid en weke delen

Auteur, datum	Studie-omvang	Besluit	Outcome
Diagnostisch			
Drerup, 2020 [72]	242	Significant verschil in CRP bij **SSTI versus herpes zoster** in het aangezicht (p<0.05) En bij HZ met surinfectie versus HZ (p<0.05)	Univariate analyse toont significant (p<0.05) hogere CRP (AUC 0.880), lichaamstemperatuur (AUC 0.699), WBC (AUC 0.730) en neutrofielen AUC o.717), met significant (p<0.05) minder basofielen (AUC 0.665). Cutoff voor CRP ≥ 20.5 mg/L (2.05 mg/dl) geeft sensitiviteit van 80% en specificiteit van 83.8% voor SSTI. (Youden's index) Cutoff voor CRP ≥ 9.0 mg/L (0.90 mg/dl) geeft sensitiviteit van 90% en specificiteit van 71.6% voor SSTI. Multivariate analyse weerhoudt significantie (p<0.05) voor CRP (OR 1.96), lichaamstemperatuur (OR 4.26) en WBC (OR 1.29). Tevens significant verschil HZ met versus zonder surinfectie (p<0.05, AUC 0.693).
Rast, 2015 [73]	48	Geen significant verschil in mean CRP bij **erysipelas versus DVT** (p=0.200)	Geen significant verschil in mean CRP bij erysipelas versus DVT (p=0.200, AUC 0.61), wel voor PCT (p=0.001, AUC 0.79). Geen cutoff voor CRP bepaald. Cutoff voor PCT >= 0.1 µg/L geeft sensitiviteit van 58.1% en specificiteit van 82.4%, PPV 85.7%, NPV 51.9%, LR + 3.3 en LR – 0.5; cutoff's van > 0.25 of > 0.5 µg/L geven specificiteit en PPV van 100%. SIRS symptomen niet significant verschillend in beide groepen
Erturk, 2015 [74]	101; 55 cellulitis waarvan 27 bacteriëmie	Significant verschil in CRP bij **cellulitis versus controls** (p<0.001)	Significante verhoging van CRP (P < 0.001), YKL-40 levels (P = 0.004), MPV (P < 0.001), WBC (P < 0.001), and ESR (P < 0.001) bij groep met cellulitis in vergelijking met controlegroep. **Recovery time (ziekteduur)** significant gecorreleerd aan CRP (p<0.001), multivariate analyse toont geen significantie voor CRP, wel voor YKL-40 levels (P = 0.009), MPV (P = 0.029) en ESR (P = 0.003).

Halavaara, 2019 [75]	460 cSSTI; 61 bacteriëmie	Geen significant verschil CRP bij **cSSTI met bacteriëmie versus zonder** Significant meer hemoculturen bij CRP > 150 mg/L	CRP > 150 mg/l op 1e dag en/of hoogste CRP-meting geven geen significante correlatie met een positieve bloedcultuur. Gemiddelde CRP op dag 1 bij cSSTI reeds (181 mg/L). Multivariate analyse toont alcoholmisbruik significant verhoogd met bacteriëmie. Multivariate analyse toont wel significant (p=0.006) meer hemoculturen aangevraagd bij CRP-waarden >150 mg/L. Complicated SSTI = tot diep subcutaan of nood aan heelkunde.
Bauer, 2016 [76]	250; 12 bacteriëmie	Significant verschil mean CRP bij **SSTI met versus zonder bacteriëmie**	Univariate analyse toont significant hogere CRP (p=0.02), koorts (p=0.03) en comorbiditeit zoals diabetes (p=0.003) en alcoholisme (p=0.006) bij bacteriëmie. Multivariate analyse toont geen significantie voor CRP, wel voor verlengde hospitalisatie en bij alcoholisme. Er worden wel significant meer hemoculturen uitgevoerd bij verhoogd CRP (univariate en multivariate analyse p<0.001).
Simonart, 2001 [77]	162 cellulitis; 17 NF	Significant verschil in gemiddelde CRP bij **NF versus cellulitis** (p<0.001)	Patiënten met necrotiserende fasciitis door groep A Beta-hemolytische streptokokken vertonen gemiddeld significant hoger CRP (p<0.001), CK (p<0.001) en creatinine (p<0.01) dan bij cellulitis. Cutoff voor CRP >= 160 mg/L (16 mg/dL) geeft sensitiviteit van 89%, specificiteit 90%, PPV 44%, NPV 99% voor NF
Wong, 2004 [78]	314 89 NF 225 ernstig cellulitis of abces	Significant verschil in CRP bij **NF versus ernstige SSTI**	Uni- en multivariate analyse tonen significantie voor CRP > 150mg/L (p<0.001) en 6 andere variabelen (Hb, Na, WBC, Cr, glucose, ESR) voor onderscheid tussen necrotiserende fasciitis versus cellulitis of abces. Predictiemodel NF: LRINEC-score, zie bijlage: Figuur 3 AUC LRINEC score 0.980 Cutoff voor LRINEC score: >=6 geeft PPV van 92.0% en NPV van 96.0% voor NF Cutoff voor LRINEC score >= 8 is sterke predictor, PPV 93.4%
Neeki, 2017 [79]	1073; 135 NF 948 cellulitis	Significant verschil mean CRP (p=0.0035) bij **NF versus cellulitis** kritische kijk op Lrinec score	Significant hoger gemiddeld CRP (p=0.0035) bij NF versus cellulitis, tevens voor LRINEC scoring, WBC, Na, Cr, glucose (p<0.0001) en leeftijd (p=0.0166) kritische kijk op Lrinec score; beter toepasbaar bij diabetici
Borschitz, 2015 [80]	88; 29 NF	kritische kijk op Lrinec score Lrinec + intense pijn + CRP x5	Most importantly, a strong difference in the CRP levels was observed between the two conditions: Patients with cellulitis exhibited an increased CRP of 49 mg/dl (median, range 1 to 278) which was well above normal values of healthy controls. NF patients, however, displayed ~5-fold higher CRP levels with 254 mg/dl (median, range 72 to 592). This difference was statistically significant (p<0.001).
Prognostisch			
Lazzarini, 2005 [81]	200 SSTI; 93 erysipelas 107 cellulitis	Significant verschil mean CRP bij admissie bij patiënten met **hospitalisatie > 10 dagen** (p<0.01)	85% van de patiënten (SSTI) had verhoogde CRP-waarde bij admissie. Patiënten met langere hospitalisatie (>10 dagen) vertoonden significant hogere CRP en ESR (p<0.01).
Brishkoska-Boshkovski, 2019 [82]	313 met erysipelas in OL	Significant hogere CRP waarden (p=0.02) bij **recurrente erysipelas versus 1ste episode van erysipelas** in onderste lidmaat	Bij heroptreden van erysipelas forsere immuunrespons met onder andere hogere CRP-waarde (p=0.02), tevens verlengde hospitaalduur (p=0.12). Presentatie van recurrente erysipelas vaker ter hoogte van de voet (versus tibiaal) (p=0.008).
Karppelin, 2009 [83]	180 ptn	Significant (p=0.037) meer patiënten bereiken een piekCRP > 218mg/l bij **recurrente** cellulitis versus 1ste episode.	Patients with PH had longer hospital stay and showed a stronger inflammatory response than those with NH, as shown by peak CRP level, peak leukocyte count, and fever after admission to hospital

Collazos, 2018 [84]	606 cellulitis	Geen significante verhoging mean CRP bij groep met slechte **therapierespons** versus normaal herstel van cellulitis (p=0.8)	Significant meer slechte therapierespons bij recurrente cellulitis (p<0.0001), veneuze insufficiëntie (p=0.0003), (lymfe-) oedeem (p<0.0001), immuun suppressie (p=0.003), locatie op de onderbenen (p=0.006), en leeftijd (p= 0.03). Tevens significant langere hospitalisaties (p=0.052) en overlijden (p<0.0001). Slechte therapierespons = therapiefalen, geen genezing of herval binnen 30 dagen Opvallend: geen onderzochte laboratorische parameter, noch purulente collectie of bacteriëmie (p=0.07) , noch beeldvormig bleek significant voor outcome.
Collazos, 2020 [85]	606 cellulitis; 65 sepsis	Significant hogere mean CRP (p=0.008) bij **cellulitis met versus zonder sepsis**	Significant hoger gemiddeld CRP (p=0.008) bij cellulitis met versus zonder sepsis, zonder significantie voor CRP na mulitvariate analyse, wel voor WBC (p=0.003), creatinine (p=0.001) en uitgebreidheid (p=0.003). Significant meer septische shock en overlijden (p=0.001) bij sepsisgroep, tevens meer therapieaanpassingen (p<0.0001, p=0.03 bij multivariate analyse), langduriger IV-antibiotica (p=0.03) en heelkunde (p=0.01).
Krasagakis, 2011 [86]	145 met erysipelas	Significant verschil mean CRP bij **ongecompliceerde versus gecompliceerde erysipelas** (p<0.05)	Lokale complicaties (bulleuze, abcederende, haemorhagische of necrotiserende varianten) significant vaker bij leeftijd >51j (p<0.05), obesitas (p=0.001), koorts (p<0.001) na bivariate analyse. Gemiddelde CRP significant hoger bij gecompliceerde erysipelas (p<0.05). Significant langere hospitalisatie (p<0.01) en langere duur koorts (p<0.001 na 5d) bij gecompliceerde groep. Multivariate analyse toon alleen significantie voor obesitas (p=0.002)
Therapeutisch			
Linke, 2015 [87]	98 erysipelas	Significant verschil in mean CRP bij admissie voor **erysipelas met respons op initiële therapie versus nood aan rescue antibiotica met langer ziekenhuisverblijf** (p=0.007)	Absolute CRP-waarden of gemiddeldes worden niet letterlijk in het artikel vermeld, focus op neutrofielen hoewel niet significant gebleken. Bijlage, Figuur 4
Inaoki, 2018 [88]	102 cellulitis OL	Significant verschil CRP bij **nood aan langduriger IV cefazoline** (p=0.0053)	Uni- en multivariate analyse tonen significante correlatie tussen duur (in dagen) met IV cefazoline en CRP (p=0.017), leeftijd (p=0.044), diabetes (p=0.0021) en bacteriëmie (p=0.028). Predictiemodel: logaritme voor bepaling duur IV Cefazoline (in dagen) DIVC= 0.0016 x leeftijd + 0.005 x CRP + 0.098 x DM + 0.18 x bacteriëmie + 0.73 (aanwezig: 2; afwezig: 1)
Quirke, 2017 [89]	307 cellulitis	Significant verschil mean CRP bij cellulitis met **duur antibiotica** meer versus minder dan 7 dagen.	Uni- en multivariate analyse weerhouden verhoogd CRP als risicofactor voor nood aan antibioticatherapie langer dan 7 dagen (p=0.003), tevens voor leeftijd (p=0.001) en hartslag (p=0.012). Geen significant verschil voor CRP (p=0.346) als voorspeller voor medicatieaanpassing (antibioticaswitch, hospitalisatie), wel leeftijd, ernstige pijn of immuun-gecompromitteerden
Lillie, 2010 [90]	ptn	Significant verschil CRP bij **nood aan langduriger IV ceftriaxone OHPAT** (p=0.0053)	Outpatient and Home Parenteral Antibiotic Therapy (OHPAT)

3. Meningitis

Nederlandstalige guidelines Domus Medica en de Nederlandse standaarden bevatten geen aparte richtlijn omtrent meningisme, meningitis en/of encephalitis. Bij de aanpak van migraine volgens Domus Medica [100], en standaarden betreffende het zenuwstelsel zoals hoofdpijn [101] en duizeligheid [102] wordt geen melding gemaakt van een eventuele CRP-bepaling, een gerichte anamnese en klinisch onderzoek zou hierbij volstaan.

Bij hoofdpijnklachten in het kader van arteritis temporalis (AT) en polymyalgia rheumatica (PMR) zou een CRP-waarde van meer dan 6 mg/L volgens de NHG wel als cutoff beschouwd kunnen worden. Duodecim schrijft over een "sterke toename" zonder cutoff en raadt CRP-bepaling aan voor diagnose en follow-up van AT, doch dit valt buiten het onderzochte domein van meningeale prikkeling.

Duodecim-richtlijnen, aangepast aan de Belgische context, melden een sterke verhoging van de CRP-concentratie bij volwassenen met bacteriële hersenvliesontsteking, alwaar er bij een virale of aseptische meningitis een normale waarde of lichte stijging verwacht kan worden. [103-104] DynaMed durft hierbij een cutoff van 20mg/L te hanteren omwille van de hoge negatieve predictieve waarde voor bacteriële meningitis bij volwassenen. [106] Bij episodische neurologische symptomen dient een CRP-meting overwogen te worden. [105]

Enkele interessante Cochrane studies melden diagnostisch en prognostisch belang van CRP bij meningitis en/of encephalitis bij volwassenen, maar meten hierbij het C-reactieve proteïne in het cerebrospinaal vocht in plaats van serum. Artikels uit de MedLine-database die zowel CSV als serum behandelden werden wel weerhouden.[107, 111-112, 117] PubMed-zoekmotor levert meerdere artikels op waarbij steeds een significant verschil gemeten kan worden tussen de controlegroep en de patiënten met bacteriële meningitis, als ook tussen virale en bacteriële meningitis. [108-119] Twee studies onderzoeken tevens aanwezigheid van sepsis. [109, 119] Onderstaande tabel geeft een overzicht van de significantie en meest geschikte cutoff in deze studies.

Tabel 6: CRP in bacteriële meningitis

Auteur, datum	**Patiënt Popu latie**	**CRP-Cutoff (mg/L)**	**Sn (%)**	**Sp (%)**	**LR+**	**LR-**	**AUC**	**DOR**	**Opmerkingen**	
Vikse, 2015 [108]	725 (635 CRP)	8-90	67.5 – 90	57 – 92	4.2	0.23	0.89	22.1	Meta-analyse 9 studies	Voorkeur PCT
Jereb, 2001	20 BM 25 VM	50	90	92					(Geïncludeerd bij Vikse 2015)	
Knudsen, 2007 [109]	10 BM 12 VM 9 sepsis	40	90 90 93	40 75 73	1.5 3.6 3.4	0.25 0.53 0.29	0.69 0.94 0.91	6 27 37	1.BM versus All 2.BM vs VM (Vikse) 3.BM vs sep-BI	CD163 PCT
Mo, 2012	20 BM 43 VM	60	85	88					(Vikse)	
Morales, 2014	38 BM 33 VM	90	67.5	86.3					(Vikse)	
Ray, 2007	18 BM 133 VM	22	78	74					(Vikse)	
Schwarz, 2000 [110]	16 BM 14 VM	8	94	57					(Vikse)	CRP hoge Sn Best PCT ow Sp 100%

Viallon, 2011 [111]	35 BM 218 VM (35 VME)	37	86	84	0.46	0.97	0.92		(Vikse)	Best PCT in serum of lactaat in CSV
Shimatani, 2001 [112]	7 BM 20 VM 3 MM 12 Co	/	Gemiddelde serum CRP-waarde significant hoger bij BM dan bij VM (p<0.05), niet-significant hoger tov MM							Beter CRP in CSV, SAA of PCT
Hoffman, 2001 [113]	12 BM	/	CRP-waarde bij bacteriële meningitis gemiddeld 10-voud of meer hoger							Focus PCT
Paradowski 1995 [114]	30 BM 30 VM	40	83	100			0.929			6 variabelen
Laher, 2018 [115]	28 BM	10	75	59.5						
Zhang [116]	24 BM 20 VM 22 TM	/	CRP significant verhoogd bij suppuratieve, tuberculeuze en virale meningitis versus controle (p<0.05)							Focus PCT follow-up 1 week
Gerdes, 1998 [117]		8 – 100	69 – 99%	28 – 99%				143	Meta-analyse 35 studies	CRP in CSV vs serum
Kim, 2017 [118]	138; 42 VM 96 Co	12.91	81.3	83.3			0.897	39.623	Scoring nood aan lumbaal punctie: CRP > 12.91 = 3 p, Nekstijfheid = 2p, Braken = 1p Totaal >4 punten: Sn 60%, Sp 92.3%, LR+ 7.79; Totaal <3 punten: LR- 0.072	
Tomasiuk, 2015 [119]	71; 15 BM 23 BMs 13 VM 20 Co	/	Gemiddelde CRPwaarde in serum - bij VM: 12.0 mg/L, (IQR 5.0-14.0) - bij BM: 45.0 mg/L (IQR 26.0-158.0) - BM + sepsis: 143.0 mg/L (IQR 68.0-252.0)							Focus ligt op NT-proCNP

4. Luchtweginfecties

Heden ten dagen lijkt vooral de categorie luchtweginfecties en het verband met CRP (als diagnostische of prognostische waarde en bij POCT) wetenschappelijk onderzocht. Het gebruik van het CRP voor antibioticabeleid werd zelfs geïntegreerd in enkele lokale quaternaire richtlijnen. De Nederlandse Standaard M78 'Acuut hoesten' [120] adviseert een CRP-bepaling bij matig zieke volwassenen met enkele algemene en/of lokale ziekteverschijnselen om te differentiëren tussen een pneumonie en een milde onderste luchtweginfectie. Bij pneumonie of bij verhoogd risico op gecompliceerd verloop worden antibiotica aanbevolen. Voor de evaluatie van een hoestende patiënt wordt geadviseerd eerst de mate van ernst in te schatten op basis van de patiëntgegevens (bv leeftijd, risicofactoren), anamnese (hemoptoe, pijn op te borst) en klinisch onderzoek (koorts, dyspnoe,..). Slechts bij matig zieke volwassenen zou CRP-meting een meerwaarde opleveren. Hierbij is pneumonie de waarschijnlijkheidsdiagnose bij een acuut hoestende patiënt die oftewel ernstig ziek is, oftewel matig ziek met een CRP-waarde > 100 mg/L. Bij een CRP < 20 mg/l is een pneumonie vrijwel uitgesloten indien de patiënt slechts matig ziek is. Bij de middengroep (100 mg/L > CRP > 20 mg/L, en matig ziek) zijn klinisch onderzoek (unilateraal afwijkende auscultatie), risicofactoren en beloop bepalend voor het beleid. Een infiltraat op RX thorax geeft een diagnose van pneumonie als gouden standaard. In de Standaard omtrent 'COPD' [122] worden diezelfde cutoffs gehanteerd om te bepalen of er bij een acute

exacerbatie antibiotica gestart dient te worden. Overige NHG-standaarden betreffende de luchtwegen ('Astma bij volwassenen' [121]) en richtlijnen bij specifieke hoest ('kinkhoest', 'pseudokroep' en 'bronchiolitis') melden niets over het CRP.

De DUODECIM richtlijnen melden bij 'acute luchtweginfecties bij volwassenen' eveneens een cutoff voor pneumonie (bij ouderen) van CRP > 100 mg/L. Radiologisch onderzoek dient bij vermoeden van 'acute bronchitis' met bij een CRP-waarde van > 30 mg/L ter bevestiging van pneumonie. Een CRP-bepaling zou tevens aangewezen zijn bij 'acute hoest', 'langdurig hoesten bij volwassenen', 'COPD', 'dyspneu', 'astma', 'hemoptoe', 'bronchiëctasie', 'kinkhoest', 'acute luchtweginfecties veroorzaakt door externe factoren', 'idiopathische pulmonale fibrose', 'allergische alveolitis', 'eosinofiele pneumonie', 'infectie met Mycoplasme pneumoniae' en 'pleurale ophoping en pleurapunctie' evenwel zonder info over de diagnostische of therapeutische waarde en/of cutoff-waarde. De evolutie van de CRP-waarde lijkt nuttig voor opvolging. Opvallend, bij de Nationale richtlijnen 'acute hoest'[123], 'aanpak van acute exacerbaties bij COPD'[124], 'astma bij volwassenen'[125] en 'ernstige pneumokokkeninfecties' [126] komt het CRP niet aan bod, maar deze zijn momenteel wel in herziening.

Bij acute bronchitis of bronchiolitis zijn antibiotica niet geïndiceerd, aangezien het bijna altijd van virale oorsprong is en meestal een mild beloop vertoont, aldus de BAPCOC-gids. Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij het vermoeden van een bacteriële pneumonie op basis van kliniek, CRP > 20 mg/L of radiologische tekens. En kunnen overwogen worden bij twijfelachtige kliniek of risicopatiënten. Acute COPD-exacerbatie is tevens indicatie voor antibiotica indien GOLD-stadium D, ernstig algemeen ziek met koorts >38°C, forse toename purulent sputum, CRP > 40mg/L, CRP > 20 mg/L met purulent sputum en bij onvoldoende beterschap na 2 à 4 dagen maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoïden. Dringende hospitalisatie bij alarmsymptomen zoals uitputting, cyanose en bewustzijnsdaling bij de COPD-patiënt alsook tirage of neusvleugelen bij kinderen. Hospitalisatie is genoodzaakt bij vermoeden van pneumonie en ¾ kenmerken; zijnde leeftijd >65j, verwardheid, tachypneu >30/min, systolische bloeddruk <90 mmHg of diastolisch < 60mmHg. Tevens bij aspiratiepneumonie met onvoldoende beterschap onder oraal amoxicilline-clavulaanzuur of bij achteruitgang na 48u antibioticatherapie. [24]

Twee Cochrane reviews beschrijven hoe (POC) CRP-bepaling bij volwassenen met acute luchtweginfecties het antibioticabeleid in de eerste lijn gunstig beïnvloed. [163-164] Bij de MedLine search via PubMed-zoekmotor werden meerdere artikels geëxcludeerd omdat de studiepopulatie zuiver kinderen, ouderen, diabetici, HIV-patiënten of andere zeer specifieke patiëntengroepen onderzocht. Studies omtrent community-acquired pneumonia of (upper / lower) respiratory tract infections, alsook in combinatie met andere luchtwegaandoeningen werden weerhouden, zuiver hopsital-, nursinghome-, en ventilator acquired populaties werden uitgesloten. Artikels die zich specifiek focussen op de evolutie van het CRP tijdens de behandeling of ziekenhuisverblijf werden uitgesloten, tenzij deze ook conclusies trokken omtrent het CRP bij admissie an sich.

Tabel: CRP bij luchtweginfecties

Auteur, jaar	Populatie	Mean D CRP	Info, cutoff, sensitiviteit, specificiteit
Karakioulaki, 2019 [127]	Uitgebreide literatuur-studie	/	CRP nuttig als diagnostische biomarker (intensiteit inflammatie) en prognostische biomarker (ernstige complicaties) CRP is niet rechtstreeks bewijs van infectie, wel parameter voor de respons van de host op infectie

Diagnostische waarde			
Falk, 2009 [128]	2194 pntn, Systematic review	Significant verschil CRP in **pneumonie op RX versus control**	Cutoff voor CRP <= 20 mg/L geeft pooled LR+ 2.10 (1.84-2.40) en LR – 0.33 (0.25-0.43) Cutoff voor CRP <= 50 mg/L geeft pooled LR+ 3.34 (2.45-4.80) en LR – 0.34 (0.21-0.53) Cutoff voor CRP > 100 mg/L geeft pooled LR+ 5.01 (2.96-8.48) en LR – 0.54 (0.33-0.91) Cutoff <= 20 mg/L voor 'ruling out' CAP, uitsluiter
van der Meer, 2005 [129]	Systematic review 18 artikels => 1178 (RX) 1096 (bact)	Significant verschil CRP bij **pneumonie op RX versus control** en **viraal versus bacterieel**	CRP-test alleen onvoldoende sensitief als uitsluiter, en onvoldoende specifiek als aantoner voor - infiltraat op RX: sensitiviteit 10-98% en specificiteit 44-99%, AUC 0.80 - bacteriële etiologie van luchtweginfectie: Sn 8-99%, Sp 27-95%,
Engel, 2012 [130]	Systematic review 13 artikels	Significant verschil in CRP bij **LRTI etio bacterieel/viraal** Wisselend resultaat **outcome** Significante reductie **AB-VS na CRP POCT**	CRP als voorspeller van bacteriële etio: Cutoff CRP > 10mg/L: OR 1.7, Sn 80 Sp:31 PPV:23 NPV:85 Cutoff CRP > 20mg/L: OR 1.7-4.8, Pooled Sn 65-89%, Sp 35-48%, PPV 25-49%, NPV 81-84% Cutoff CRP > 50 mg/L: OR 2.5-2.7, Pooled Sn 51-66%, Sp 57-72%, PPV 23-52%, NPV 70-89% CRP als voorspeller van infiltraat op RX: Pooled PPV 17 – 42%, NPV 88 – 99% Cutoff CRP >= 10 mg/L: OR 14.1, Sn 97%, Sp 31%, PPV 17%, NPV 99% Cutoff CRP >= 20 mg/L: OR 2.83 – 9.9; Pooled Sn 73-91%, Sp 51-65%, PPV 22-24%, NPV 94-97% Cutoff CRP >= 20 mg/L én kliniek: OR 4.97, PPV 32% en NPV 91% Cutoff CRP >= 50 mg/L: OR 5.4 – 21.4, Pooled Sn 66-88%, Sp 75-89%, PPV 34-42%, NPV 88-89% Multivariate analyse toont geen meerwaarde van CRP om bacteriële etio te voorspellen Outcome lijkt niet gecorreleerd met CRP-waarde bij admissie, cave heterogeniciteit Antibiotica voorschrijfgedrag: RR 0.58 – 0.96 met versus zonder POCT CRP
Hopstaken, 2003 [131]	246	Significant verschil CRP bij LRTI met **pneumonie op RX** CRP AUC 0.87	Predictiemodel pneumonie: Cutoff CRP 20 mg/L én kliniek (SS én CRP AUC 0.90) betere voorspeller dan kliniek (p<0.001, SS AUC 0.70) of kliniek én ESR (p=0.012, AUC SS én ESR 0.81) SS én CRP<10 AUC 0.77 SS én CRP<20 AUC 0.80 SS én CRP<50 AUC 0.87
Flanders, 2004 [132]	168	Significant verschil CRP bij acute hoest m/z **pneumonie** op RX (p<0.0001)	Significant verschil CRP bij acute hoest m/z **pneumonie** op RX (p<0.0001) Cutoff voor CRP >= 11 mg/L geeft Sn 85%, Sp 55%, LR+ 1.9, LR- 0.27 **Cutoff voor CRP >= 40 mg/L geeft Sn 70%, Sp 90%, LR+ 6.9, LR- 0.33**, AUC 0.83 Cutoff voor CRP >= 100 mg/L geeft Sn 35%, Sp 99.3%, LR+ 52, LR- 0.65 AUC CRP en kliniek 0.93 CRP geen goede voorspeller voor hospitalisatie (p=0.56) of herval (p=0.13)
Moberg, 2016 [133]	103	Significant verschil in CRP m/z **pneumonie** op RX thorax (p<0.001)	Multivariate analyse blijft significant verschil in CRP tonen (p<0.001). Cutoff voor CRP > 50 mg/L geeft sensitiviteit van 82.2 %, specificiteit van %, PPV 65%, NPV 81%.
Tamayose, 2015 [134]	137	Significant verschil in mean CRP bij beperkte versus **uitgebreide longaantasting op RX**	Multivariate analyse toont significant verschil bij beperkte versus uitgebreide infiltratie op RX thorax bij CAP (p<0.001) AUC 0.83, pneumokokken pneumonie (p<0.001) AUC 0.85 en andere bacteriële pneumonie (p=0.0021) Cutoff voor ernstig longlijden op RX Thorax bij **CRP > 120 mg/L** geeft voor - Alle CAP: Sn 74%, Sp 77%, PPV 49%, NPV 91% - Pneumokokken pneumonie: Sn 77%, Sp 77%, PPV 58%, NPV 89%
Le Bel, 2015 [135]	200	Significant verschil mean CRP m/z **CAP op CT thorax** (p<0.001)	Multivariate analyse toont significant verschil voor CRP en koorts, niet voor PCT Cutoff voor CRP > 20 mg/L geeft Sn 93.9%, Sp 42.2%, PPV 69.2%, NPV 83.3%, LR+ 1.62 Cutoff voor CRP > 30 mg/L geeft Sn 89.8%, Sp 50.7%, PPV 71.5%, NPV 78.2%, LR + 1.82 **Cutoff CRP > 50 mg/L geeft Sn 84.7%, Sp 63.4%, PPV 76.1%, NPV 75%, LR+ 2.31;** AUC CRP 0.787 Cutoff voor CRP > 70 mg/L geeft Sn 69.4%, Sp 66.2%, PPV 73.9%, NPV 61%, LR+ 2.05 Cutoff voor CRP > 100 mg/L geeft Sn 59.2%, Sp 78.9%, PPV 79.4%, NPV 58.3%, LR+ 2.80
Bafadhel, 2011 [136]	319	Significant verschil mean CRP bij **pneumonie versus astma en/of COPD** (p<0.001)	AUC CRP 0.96 Cutoff CRP > 48 mg/L geeft Sn 91%, Sp 93% voor pneumonie, deze cutoff geeft aangepast voorschrijfgedrag van antibiotica voor astma (57% naar 7%) en voor AECOPD (76% naar 18%) Cutoff PCT > 0.08 ng/mL geeft Sn89% en Sp 78% voor pneumonie
Ates, 2016 [137]	72	Significant verschil CRP bij **CAP versus LongEmbool** (p<0.001)	Significant verschil CRP bij **CAP versus LongEmbool** (p<0.001), tevens neutrofielen, ESR, PCT, NLR Regressieanalyse toont CRP, D-dimeren, PCT/D-dimer en NLR/D-dimer als significant Cutoff voor CRP > 40 geeft Sn 76.3% en Sp 91.2%, PPV 90.6% en NPV 77.5%, AUC 0.898 Cutoff voor NLR/D-dimer >1.48: Sn 97.4, Sp 85.3, PPV 88.1%, NPV 96.7%, AUC 0.921

Almirall, 2004 [138]	310	Significant verschil mean CRP bij **CAP op RX versus controle** (p<0.05) en voor **CAP door pneumokok en/of Legionella versus andere kiemen**	Cutoff CRP 11.0 mg/L geeft Sn 94%, Sp 95%, AUC 0.97 voor CAP Cutoff CRP 33.15 mg/L geeft Sn 83%, Sp 44%, AUC 0.69 voor CAP Significant verschil mean CRP bij CAP door pneumokok en Legionella versus andere kiemen zoals virussen en C. burnetti. Tevens significant hoger CRP bij **nood tot hospitalisatie** (p<0.001) Cutoff 106 mg/L bij vrouwen en 110 mg/L bij mannen toont Sn van 80.51% en Sp van 80.72% voor **nood tot hospitalisatie**, AUC 0.86
Kerttula, 1986 [139]	162	Significant verschil CRP bij pneumonie door **virus versus pneumokok**, Tevens significant voor **bacteriëmie**	Significant verschil CRP (p<0.05) tussen pneumonie door virus versus pneumokok, gram-negatieve kiemen (H. influenzae, B. catarrhalis, N. meningitidis) en bij ongekende etiologie. Hoog significant verschil (p<0.001) tussen pneumokokken pneumonie met bacteriëmie versus alle andere groepen inclusief pneumokokken serologie CAP met negatieve hemoculturen.
Burgmeijer, 2019 [140]	344	Significant verschil mean CRP bij **virale versus bacteriële** CAP (op RX) (p<0.001)	AUC CRP 0.813 (p<0.001) Voorkeur voor predictiemodel met CRP en cytokines (geen cutoffs) AUC 0.911, Sn 35%, Sp 99%
Fu, 2020 [141]	Systematic review, meta-analyse 43 studies, 3600 pntn	Hogere CRP-waarde **mild versus severe COVID-19 pneumonie**	Prevalente klinische symptomen: koorts 83.3%, hoest 60.3% en vermoeidheid 38.0%; laboratorische afwijkingen: verhoogd CRP 68.6%, verminderd #lymphocyten 57.4%, verhoogd lactaat dehydrogenase 51.6%; radiologische afwijkingen: matglas verdichtingen 80.0% en bilaterale pneumonie 73.2% Prevalentie van ernstig verloop 25.6% en mortaliteit 3.6%
Ingram, 2010 [142]	25	Significant verschil mean CRP bij CAP door **H1N1 versus bacterieel of mixed** (p = 0.0001)	Significant verschil bij CAP door H1N1 versus bacterieel of mixed CRP (p = 0.0001) cutoff > 200 mg/L geeft Sn 100%, Sp 87.5%, PPV 82% en NPV 100% AUC CRP 0.97 PCT (p = 0.002) cutoff > 0.8 ng/mL geeft Sn 100%, Sp 62.5%, PPV 60% en NPV 100% AUC PCT 0.88
Ahn, 2011 [143]	96	Significant verschil mean CRP bij CAP door **H1N1 versus bacterieel en/of mixed** (p=0.022)	Significant verschil bij CAP door H1N1 versus bacterieel en/of mixed voor CRP (p=0.022) en PCT (p=0.019) Cutoff CRP > 100 mg/L (10mg/dL) geeft Sn 69%, Sp 63%, PPV 41% en NPV 54% voor bacteriële pneumonie, LR + 1.86 en LH- 0.49, AUC 0.696 Cutoff PCT >1.5 ng/mL geeft Sn 56%, Sp 84%, PPV 56% en NPV 84%, AUC 0.698 Combinatie CRP > 100 mg/L en PCT > 1.5 ng/mL geeft Sn 50%, Sp 93%, PPV 73% en NPV 84% met LR + 7.14 en LR – 0.54
Garcia Vàsquez, 2003 [144]	1222	Significant verschil CRP bij CAP door **Legionella** of andere etiologie	Multivariate analyse toont significant verschil tussen Legionella en andere etio van pneumonie (pyogeen, atypisch, viraal) Cutoff voor CRP > 250 mg/L (25 mg/dL) geeft Sn 60%, Sp 83%, PPV 30% en NPV 94% Geen significantie tussen CRP en ernst obv PORTscore
Kang, 2009 [145]	87	Significant verschil mean CRP bij **CAP versus PTB** (p<0.001)	Significant verschil mean CRP en PCT-waarde bij bacteriële CAP versus pulmonaire tuberculose. Bijlage: Figuur 5
Niu, 2013 [146]	192	Significant verschil mean CRP bij **CAP versus PTB**	Significant verschil CRP, PCT, IL-10 p<0.01 en ESR p<0.05 tussen CAP en pulmonaire tuberculose AUC CRP 0.641, cutoff CRP > 151.5 mg/L (15.15 mg/ml) geest Sn 82.0% en Sp 60.3% AUC PCT 0.715, cutoff PCT > 0.090 µg/ml geeft Sn 76.0% en Sp 70.1% AUC IL-10 0.583 en AUC ESR 0.534
Muller, 2007 [147]	545	Significant hogere CRP bij **CAP** en bij CAP z/m **bacteriëmie**	Significant verschil m/z CAP CRP AUC 0.85, PCT AUC 0.87, AUC kliniek én CRP 0.90, AUC kliniek én PCT 0.88, AUC kliniek én CRP én PCT 0.92 Voorspellen van CAP: Cutoff voor CRP > 40 mg/L geeft Sn van 89%, Sp van 52%, LR+ 1.86, LR- 0.22. Cutoff voor CRP > 50 mg/L geeft Sn van 87%, Sp van 65%, LR+ 2.44, LR- 0.21. Cutoff voor CRP > 100 mg/L geeft Sn van 69%, Sp van 86%, LR+ 4.94, LR- 0.36. Cutoff voor CRP > 200 mg/L geeft Sn van 36%, Sp van 96%, LR+ 8.83, LR- 0.67. Voorspellen van bacteriëmie bij CAP: Cutoff voor CRP > 40 mg/L geeft Sn van 91%, Sp van 12%, LR+ 1.03, LR- 0.79. Cutoff voor CRP > 50 mg/L geeft Sn van 91%, Sp van 14%, LR+ 1.06, LR- 0.65. Cutoff voor CRP > 100 mg/L geeft Sn van 86%, Sp van 33%, LR+ 1.30, LR- 0.41. Cutoff voor CRP > 200 mg/L geeft Sn van 64%, Sp van 68%, LR+ 1.98, LR- 0.54. Geen significante correlatie CRP en ernst obv PSI score (wel PCT)
Kim, 2017 [148]	2001	Significant verschil mean CRP bij CAP met/z **bacteriëmie**	Multivariate analyse weerhoudt significantie voor CRP > 170 mg/L (17 mg/dL p<0.001), <130 x10^9 plaatjes/L (p<0.001), albumine <3.3 mg/dL (p=0.008), Respiratory rate >30/min (p=0.017), Natrium < 130mmol/L (p=0.048), BUN >30 mg/dL (p=0.004). Vorige predictiemodel voor bacteriëmie bij CAP (Figuur 6) geeft AUC 0.84 Nieuw model, gebaseerd op 3 overlappende factoren geeft AUC 0.82

Washio, 2018 [149]	389	Significant verschil mean CRP in pneumokok CAP m/z **bacteriëmie**	Univariate en multivariate analyse weerhouden CRP met cutoff > 200 mg/L (20 mg/dL) bij pneumokokken CAP voor bacteriëmie,tevens >65j, albumine <3mg/dL en IRVS Predictiemodel: >2 van bovenstaande punten geeft AUC 0.77, Sn 74% en Sp 78%. Bijlage: Figuur 7
Crist-Chain, 2006 [150]	302	Significant verschil CAP m/z **bacteriëmie** p=0.002;	Geen significant verschil mean CRP en ernst obv PSIscore (p=0.24), wel pro-ADM en PCT beide p<0.001 Geen significant verschil mean CRP bij multi-lobaire versus unilaterale pneumonie Geen significant verschil CRP bij admissie bij groep die overlijdt tijdens follow-up (p =0.57) , wel voor pro-ADM (p<0.001) en PCT (p=0.004)
Johanssom, 2014 [151]	184	Significant verschil CRP bij CAP m/z **bacteriëmie**	Significant verschil CRP (p=0.004) en PCT (p0.002) bij CAP m/z bacteriëmie
Amaro, 2016 [152]	917	Significant verschil CRP bij pneumokok CAP m/z **bacteriëmie** (p<0.001)	Cutoff CRP >= 200 mg/L (20 mg/dL) geeft significantie voor bacteriëmie bij pneumokokken pneumonie met p < 0.001 Tevens significant meer kans bij pleura effusie of multi-lobulaire aantasting bacteriëmie geeft geen verhoogde mortaliteit, wel langere ligduur
D/ en P/			
Ortqvist, 1995 [153]	277	Significant verschil CRP bij pneumokok CAP m/z **bacteriëmie** (p<0.01); ook CAP met bacteriëmie door **pneumokok versus andere** BCAP (p<0.01)	Bacteraemic- vs. non-bacteraemic pneumococcal pneumonia p < 0.01. bacteraemic pneumococcal pneumonia vs. "other" bacteraemic pneumonia p < 0.01, bacteraemic pneumococcal pneumonia vs. mycoplasmal pneumonia p < 0.001, bacteraemic pneumococcal pneumonia vs. viral pneumonia p < 0.001 **Mortaliteit**: CRP p=0.269; IL-6 p= 0.069 **Klinisch herstel en RX Thorax na 2 maand**: CRP p=0.001 en p=0.002; IL-6 p=0.005 en p=0.054 **Duur koorts**: CRP p < 0.01; IL-6 p<0.01 **Ligduur**: CRP p < 0.01; IL-6 p<0.05
Hedlund, 2000 [154]	97	Niet significant voor **CAP versus atypische CAP**. Significant verschil mean CRP bij CAP door pneumokok m/z **bacteriëmie** (p=0.02), tevens significant voor **hospitaalduur**, niet voor mortaliteit	Significant verschil mean CRP bij pneumokokken CAP met bacteriëmie (p=0.02), geen significantie voor PCT. CRP niet significant voor CAP door klassieke kiemen (S. pneumoniae, H. influenzae, S. Aureus en S pyogenes) versus atypische kiemen (M. pneumoniae, C. psittaci, C. pneumoniae, P. carinii en RSV), PCT < 0.5 µg/L (p<0.03) CRP bij admissie significant voor ligduur (p=0.01, versus PCT p=0.002), maar geen significantie voor overlijden tijden ziekenhuisverblijf of follow-up, noch correlatie met APACHE II score (p=0.22, wel PCT p=0.006)
Prognostische waarde			
Viasus [155]	10391 pntn Systematic review en meta-analyse	In vergelijking met andere biomarkers is CRP niet de beste voorspeller **30d mortaliteit**	Cumulatieve mortaliteit binnen 30 dagen is 9.7%, gepoolde sensitiviteit 58% (51-65%) en specificiteit 60% (57-62%), LR+ 1.36 (1.22-1.53), LR- 0.71 (0.61-0.84) AUC CRP 0.6296 (best pro-ADM AUC 0.8041 en pro-ANP AUC 0.7960)
Chalmers, 2008 [156]	570	Significant verschil CRP bij CAP met **overlijden binnen 30 dagen, nood aan ventilatie/vasopressie of complicaties**	Tevens hogere mortaliteit (p<0.0001), nood aan ventilatie/inotropica (p<0.001) en/of complicaties (p<0.001) indien CRP-waarde niet halveert binnen 4 dagen. Cutoff CRP >= 100 mg/L geeft - 30d mortaliteit: Sn 96.3%, Sp 34.5%, PPV 13.3% en NPV 98.9%, AUC 0.70 - Ventilatie/inotropica: Sn 94.8%, Sp 35.7%, PPV 18.7%, NPV 97.8, AUC 0.71 - Complicatie: Sn 97.6%, Sp 33.9%, PPV 10.5%, NPV 99.4%, AUC 0.76 - Vergelijkbaar met CURB-65 score >= 3 en/of PSI >=3
Kim, 2016 [157]	362	Significant verschil mean CRP bij CAP m/z **overlijden binnen 30 dagen**, Tevens correlatie met **ernst obv PSI**	Significant (p<0.05) verschil in CRP, PCT en NGAL tussen risicogroepen obv PSI score Multivariate analyse toont 30 dagen mortaliteit significant hoger bij hoge PSI-score en NGAL >457 ng/mL AUC CRP 0.627 p=0.030; AUC PCT 0.744, NGAL 0.871 en PSI 0.865, allen p<0.001 Enkel cutoff voor NGAL
de Jager, 2012 [158]	395	Geen significant verschil in CRP bij hoge versus lage **CURB-65 score** (p=0.08), Ook niet voor nood tot	CRP is niet gecorreleerd aan de ernst van CAP op basis van de CURB-65 score, neutrofiel over lymfocyten ratio (NLCR) lijkt significant bij waarde > 10 (p < 0.01) Mortaliteit AUC CRP 0.565 vs NLCR AUC 0.701

		hospitalisatie/ICU noch **overlijden** in hospitaal Ook niet significant m/z **bacteriëmie**	
Lee, 2011 [159]	424	Significant verschil in mean CRP m/z **overlijden binnen 28dagen** (p<0.001)	Multivariate analyse toont mortaliteit van p=0.025 voor CRP, albumine p=0.004 en PSI p=0.006 Cutoff voor CRP >= 143 mg/L (14.3 mg/dL) geeft significant meer hoge PSI, IV p=0.022 en V p=0.001; en mortaliteit p<0.05
Curbelo, 2017 [160]	154	Significant verschil in mean CRP bij CAP met **overlijden binnen 30d**, geen significantie voor overlijden binnen 90d	CRP bij admissie significant hoger in de CAP met overlijden binnen 30 dagen (p=0.019, AUC 0.70), maar niet voor overlijden binnen 90 dagen (p=0.346 AUC 0.57) de evolutie van CRP voorspelt wel 90d mortaliteit. Cutoff-waarden werden enkel bepaald voor pro-ADM, NLCR, NCP.
Guo, 2018 [161]	350	Geen significant verschil mean CRP bij admissie m/z **overlijden binnen 30d** (p 0.53)	CRP bij admissie in niet significant voor 30d mortaliteit. Multivariate analyse toont wel significant verschil voor evolutie na 3 (p=0.002) en na 5dagen (p=0.028)
Evaluatie Antibiotica voorschrijfgedrag			
Minnaard, 2016 [162]	939	Geen significant verschil **#AB-VS** pre versus post-CRP POCT	GP instructies: CRP < 20 mg/L geen antibiotica, > 100 mg/L start antibiotica, tussenin afhankelijk van kliniek, in 27% werd de keuze aangepast Geen significant verschil voorschrijfgedrag in academische praktijken (p=0.19) wel in de niet-academische praktijken (p<0.001, van 38% pre-test, naar 27% post-test)
Aabenhus, 2014 [163]	Systematic review 6 RCTs 3284 pntn	Daling in **antibiotica-therapie** in praktijken met POCT	Omwille van de grote heterogeniciteit voorzichtigheid omtrent conclusies, pooled RR 0.78 (0.90 bij RCT's en 0.68 bij cluster-RCT's) Geen aanwijzingen voor verschil in outcome (herstel binnen 7 dagen noch voor herstel, herevaluatie of hospitalisatie binnen 28 dagen) Geen cijfers betreffende mortaliteit.
Huang, 2013 [164]	Systematic review, meta-analyse 13 studies, 10 005 pntn	daling in **antibiotica-therapie** in praktijken met POCT significant in 8/12	Meta-analyse toont significante reductie na POCT: Pooled RR 0.75, zonder verschil na 28d follow-up Patiënten-tevredenheid zou hoger zijn in de groep met POCT

Bespreking

1. Urineweginfecties

Onderzoeksvraag 1: Diagnostische en prognostische waarde van CRP

Gezien het meermaals aangehaalde significante verschil in gemiddelde CRP waarde tussen groepen met lage versus hoge urineweginfecties, lijkt er zeker een diagnostische waarde aan gekoppeld te zijn. Forse verhogingen lijken dan weer meer prognostische waarde te hebben.

Ook voor het onderscheiden van nierkolieken met versus zonder urineweginfecties blijkt er nut voor CRP-bepaling. Het c-reactieve proteïne lijkt hier tevens therapeutisch waardevol voor bepalen tot nood aan ingreep.

Onderzoeksvraag 2: Bepaling van cutoff's voor CRP

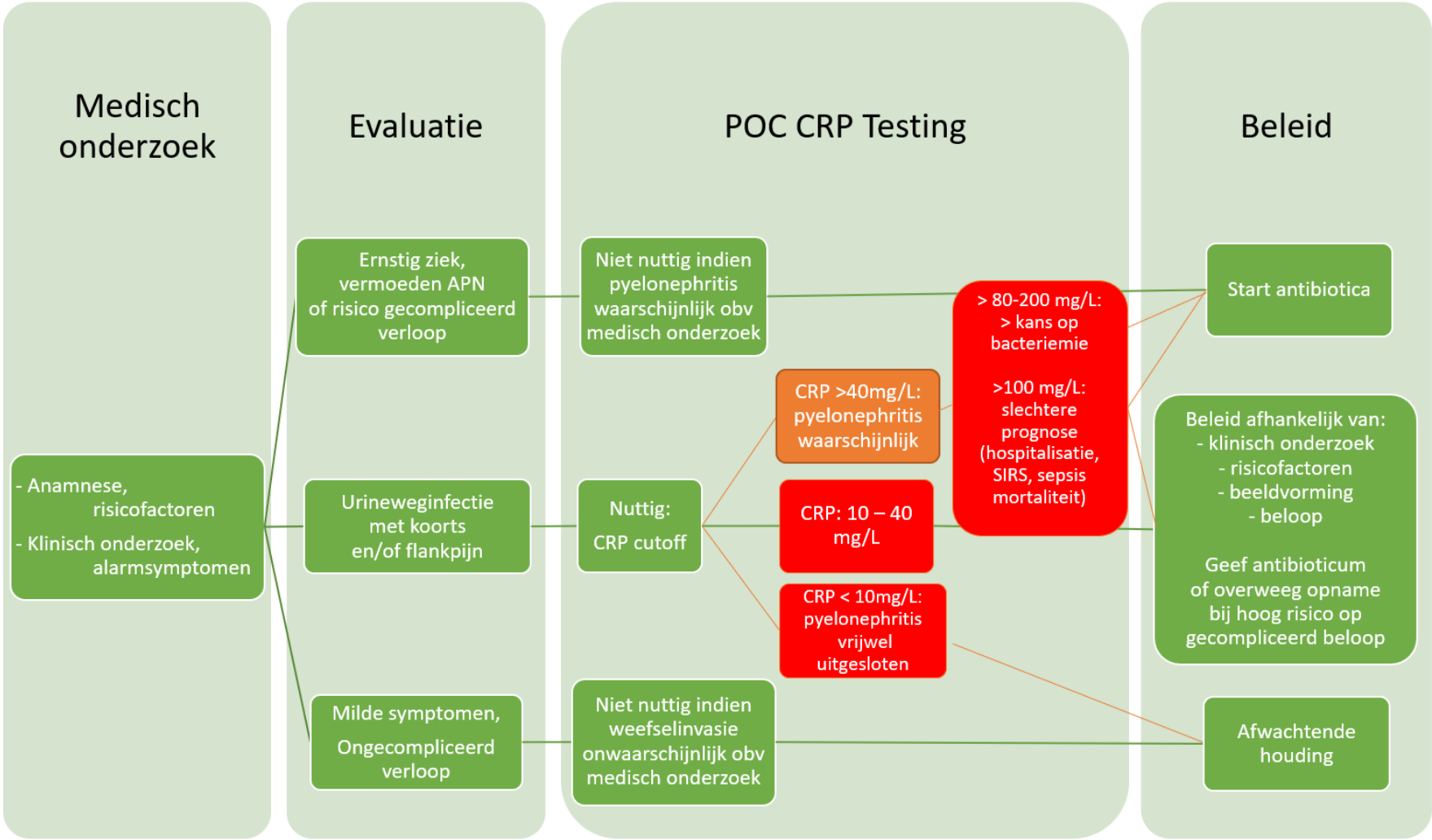
De DUODECIM richtlijnen leggen een cutoff voor CRP vast op 40 mg/L voor pyelonephritis. Voorzichtig kan op basis van de MedLine-search besloten worden dat weefselinvasie quasi uitgesloten is bij CRP-waarden kleiner dan 10 mg/L. Hoge CRP waarden (vanaf 80 mg/L, maar zeker boven 200 mg/L) lijken in verband te staan met een slechtere prognose.

Bij nierkolieken lijkt pyelonephritis eveneens uitgesloten bij waarden kleiner dan 10 mg/L. Vanaf deze waarde wordt een urineweginfectie wel waarschijnlijk. Eénmalig wordt een cutoff voor heelkunde aangehaald bij waarden

Onderzoeksvraag 3: Invloed van (POC) CRP op beleid in de praktijk

Aangezien er geen duidelijke consensus bestaat over de ideale cutoff's voor CRP noch richtlijnen over het daaraan gekoppelde beleid, kan de invloed van CRP POCT op het beleid niet nagegaan worden.

Stap 4: Ontwikkelen van flowcharts voor in de huisartspraktijk



Flowchart
Urineweginfecties

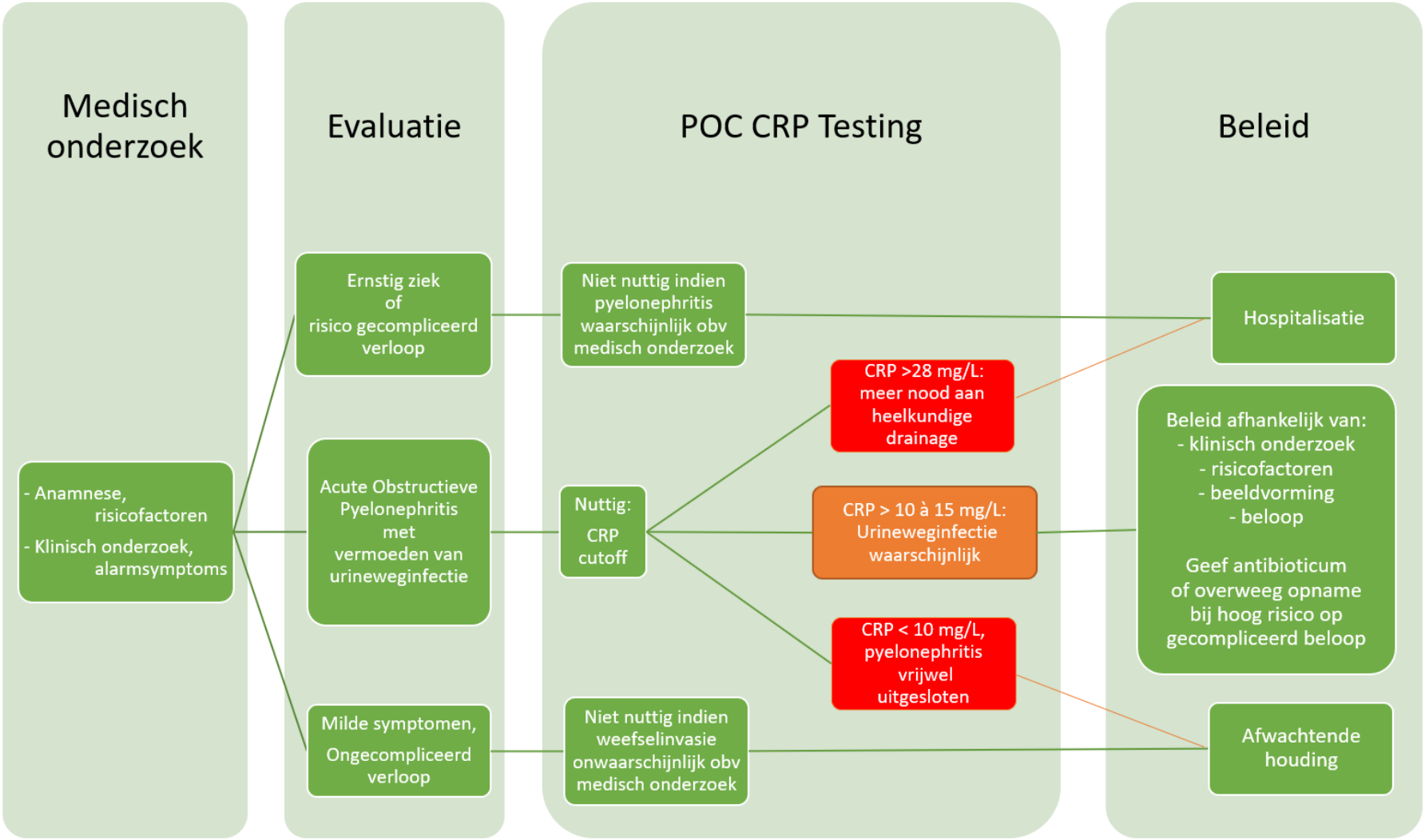
Legende:
Groen: Evidence based (Domus Medica, NHG)
Oranje: Beperkte evidence (DUODECIM)
Rood: Eigen interpretatie van literatuurstudie

Afkortingen:
APN: Acute pyelonephritis
CRP: C-reactief proteïne
POC: Point-of-care testing

Flowchart Niersteen:

Legende:
Groen: Evidence based (Domus Medica, NHG)
Oranje: Beperkte evidence (DUODECIM)
Rood: Eigen interpretatie van literatuurstudie

Afkortingen:
CRP: C-reactief proteïne
POC: point-of-care testing



2. Huidinfecties

Onderzoeksvraag 1: Diagnostische, prognostische en therapeutische waarde van CRP

Het C-reactieve proteïne blijkt na uitgebreide literatuurstudie nuttig bij de diagnose van huid- en weke delen infecties. Bovendien kan bij cellulitis onderliggende necrotiserende fasciitis vermoed op basis van het CRP-gehalte in het bloed. Aanwezigheid van bacteriëmie bij huidinfecties lijkt het CRP niet significant te beïnvloeden.

Het ziet ernaar uit de het CRP bij huid- en weke deleninfecties tevens een prognostische en therapeutische waarde heeft. Er worden immers significante verhogingen opgemerkt bij slechtere prognose en nood aan intensieve en/of langdurige behandeling.

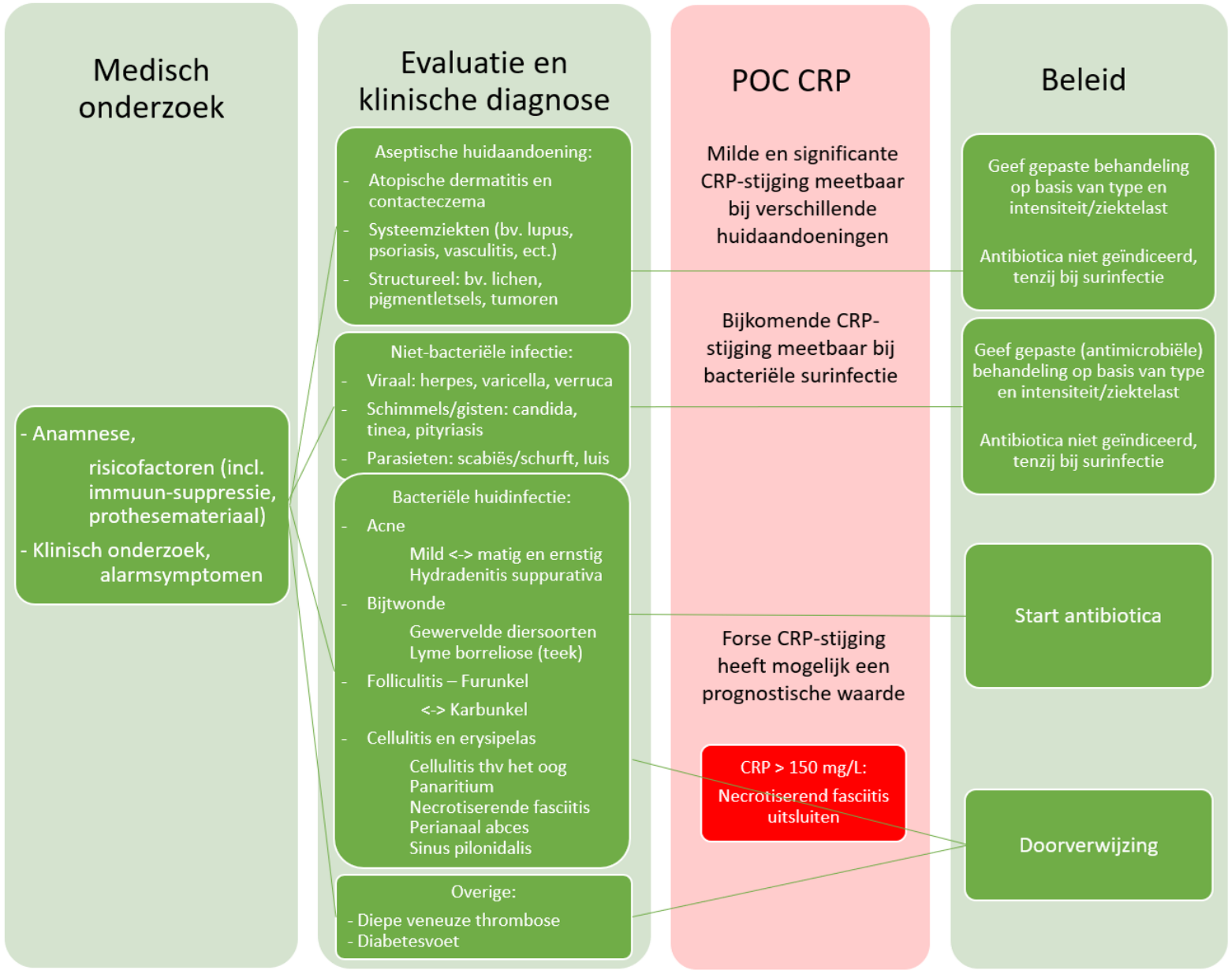
Onderzoeksvraag 2: Bepaling van cutoff's voor CRP

Voorlopig kan enkel een cutoff-waarde voor het CRP van 150 mg/L weerhouden worden voor de diagnose van necrotiserende fasciitis bij SSTI. Gezien de hoge mortaliteit bij necrotiserende fasciitis lijkt dit een niet te missen pathologie binnen het vooropgestelde diagnostisch landschap. Verschillende artikels bevelen ook het gebruik van de LRINEC score hiervoor aan, waarbij forse CRP-stijging geïntegreerd is.

Onderzoeksvraag 3: Invloed van (POC) CRP op beleid in de praktijk

Aangezien er geen duidelijke consensus bestaat over de ideale cutoff's voor CRP noch richtlijnen over het daaraan gekoppelde beleid, kan de invloed van CRP POCT op het beleid niet nagegaan worden.

Stap 4: Flowchart



Flowchart Huidaandoening

Legende:
Groen: Evidence based (Domus Medica, NHG)
Rood: Eigen interpretatie van literatuurstudie

Afkortingen:
CRP: C-reactief proteïne
POC: point-of-care testing

3. Meningitis

Onderzoeksvraag 1: Diagnostische, prognostische en therapeutische waarde van CRP

De huidige gouden standaard voor diagnose van bacteriële meningitis betreft een kweekcultuur, doch dit resultaat laat 72 uur op zich wachten, waardoor frequent onnodig empirisch intraveneus antibiotica gestart wordt. Zoals algemeen geweten kan dit tot nodeloze neveneffecten, verhoogde kosten en meer kans op nosocomiale infecties.

Gezien de 'laattijdige' stijging van de CRP concentratie binnen het ziekteproces (na 6 à 12 uur, met piek tussen 24 en 48 uur) bestaat een verhoogde kans op vals negatieve resultaten in het beginstadium van de infectie. Verschillende studies wijzen op een meerwaarde van procalcitonine (PCT) omwille van de vroegere stijging (vanaf 4 uur, piekend na 6 uur en verhoogd tot 24 uur). Daarnaast zou PCT weinig tot geen CRP-verhoging geven bij virale infecties, auto-immuunaandoeningen, neoplasie, trauma of heelkunde, waardoor eveneens betere specificiteit, likelihoodratio's en area under the curve. Gelet op de hoge mortaliteitscijfers blijft het in de eerstelijnszorg aangewezen om de patiënt met vermoeden van meningitis (al dan niet bacterieel) door te verwijzen naar het ziekenhuis voor strikte diagnostiek (bv. lumbaalpunctie) en opvolging.

Hoewel uit deze literatuurstudie een diagnostisch nut van CRP in serum (en cerebrospinaal vocht) vermoed kan worden, melden richtlijnen melden unaniem snelle doorverwijzing bij vermoeden van meningitis.

Gezien de grote gevolgen van een verkeerde inschatting of laattijdige aanvang van antibiotica-therapie blijft het ten zeerste aangewezen om patiënten met vermoeden van meningitis en/of tekens van menigeale prikkeling onmiddellijk door te verwijzen.

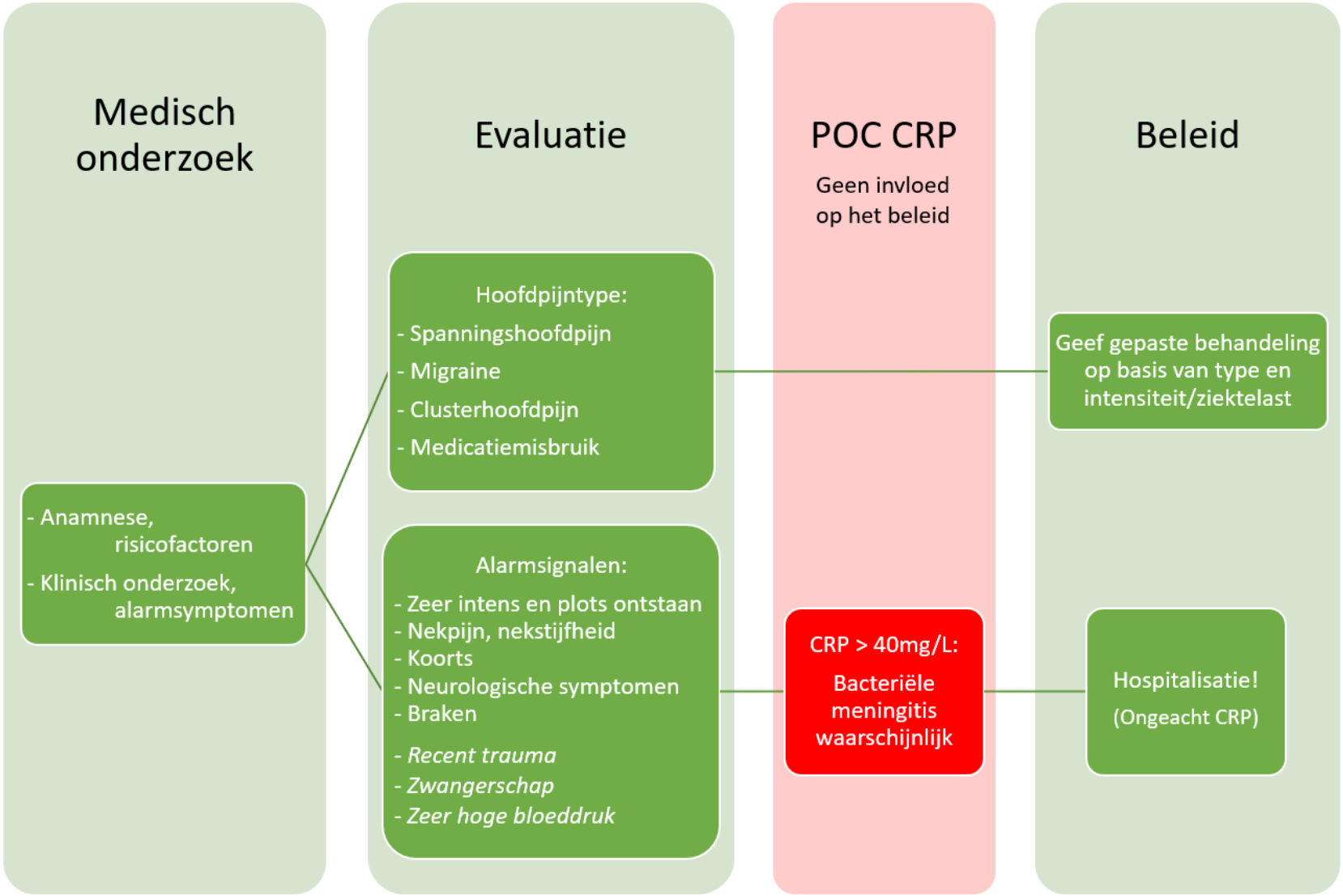
Onderzoeksvraag 2: Bepaling van cutoff's voor CRP

Er is geen duidelijke consensus betreffende de ideale cutoff om bacteriële infectie aan te tonen. Een cutoff-waarde voor het serum CRP van minstens 40 mg/L blijkt uit huidige scriptie een sensitiviteit te vertonen van 83 tot 94% (uitsluitende kracht) en een specificiteit van 75 tot 100% (aantonende kracht).

Onderzoeksvraag 3: Invloed van (POC) CRP op beleid in de huisartspraktijk

Aangezien een snel onderscheid tussen virale en bacteriële meningitis zelfs moeilijk valt in ziekenhuizen, uitgerust met veelvuldige technische snufjes. Lijkt een poging middels biomarkers in de huisartsenpraktijk nodeloos tijdverlies. Bij vermoeden of twijfel geldt de boodschap om zo snel mogelijk door te verwijzen voor empirische therapie totdat kweken gekend zijn. Hierdoor kan ook geen aanpassing in het beleid in eerste lijn onderzocht worden.

Stap 4: Flowchart



Flowchart Hoofdpijn (Meningitis):

Legende:
Groen: Evidence based (Domus Medica, NHG)
Rood: Eigen interpretatie van literatuurstudie

Afkortingen:
CRP: C-reactief proteïne
POC: point-of-care testing

4. Pneumonie

Ondanks de inclusiecriteria blijft er een belangrijke heterogeniteit in dit onderzoeksgebied, hetgeen het moeilijk maakt een consensus te vinden. Er werd van uit gegaan dat gepubliceerde stellingen over de CRP-waarde bij presentatie op de spoed-gevallendienst of bij hospitaaladmissie, doorgetrokken mogen worden naar de huisartspraktijk.

Vraagstelling 1: diagnostische of prognostische waarde van CRP betreffende luchtwegaandoeningen

A. Diagnose (bacteriële) pneumonie

Onderzoekers beschrijven unaniem het primeren van een grondig klinisch onderzoek. Een significant verschil in gemiddelde CRP-waarde tussen patiënten met luchtwegklachten door pneumonie (met infiltraat op beeldvorming (RX Thorax) als gouden standaard) versus de groep zonder radiologische bevestiging van pneumonie, werd in verschillende studies gemeld. Zeer hoge CRP waarden laten een bijkomende bacteriëmie vermoeden.

B. Prognose

Er werd geen duidelijk verband met outcome vastgesteld bij onderzoek van CRP-waarden bij admissie. Wel werd opgemerkt dat verschillende artikels (en niet-geincludeerde gescreende abstracts) seriële CRP-metingen gedurende het ziekteverloop een goede correlatie met de outcome (duur hospitalisatie, mortaliteit) vertonen. Anderzijds kan opgemerkt worden dat zeer hoge CRP-waarden bij admissie een slechte outcome kunnen voorspellen.

Vraagstelling 2: bepaling van cutoff waarden

a. Diagnose

Een cutoff waarden voor het CRP, met name > 100 mg/L als aantoner van pneumonie en < 20 mg/L als uitsluiter van pneumonie, werden reeds aangehaald in de Nederlandstalige bronnen. Enkele artikels geven voorkeur aan andere afkapwaarden (40 of 50mg/L), doch in de flowchart kregen quaternaire bronnen voorrang.

Er kon geen geschikte cutoff voor onderscheid tussen viraal en bacteriële etiologie of verschillende bacteriële kiemen bij pneumonie vastgelegd worden.

Bijkomende diagnose van bacteriëmie lijkt bij zeer hoge CRP-waarden meer voorkomend. Een cutoff van CRP > 200 mg/L werd meermaals aangehaald.

b. Prognose

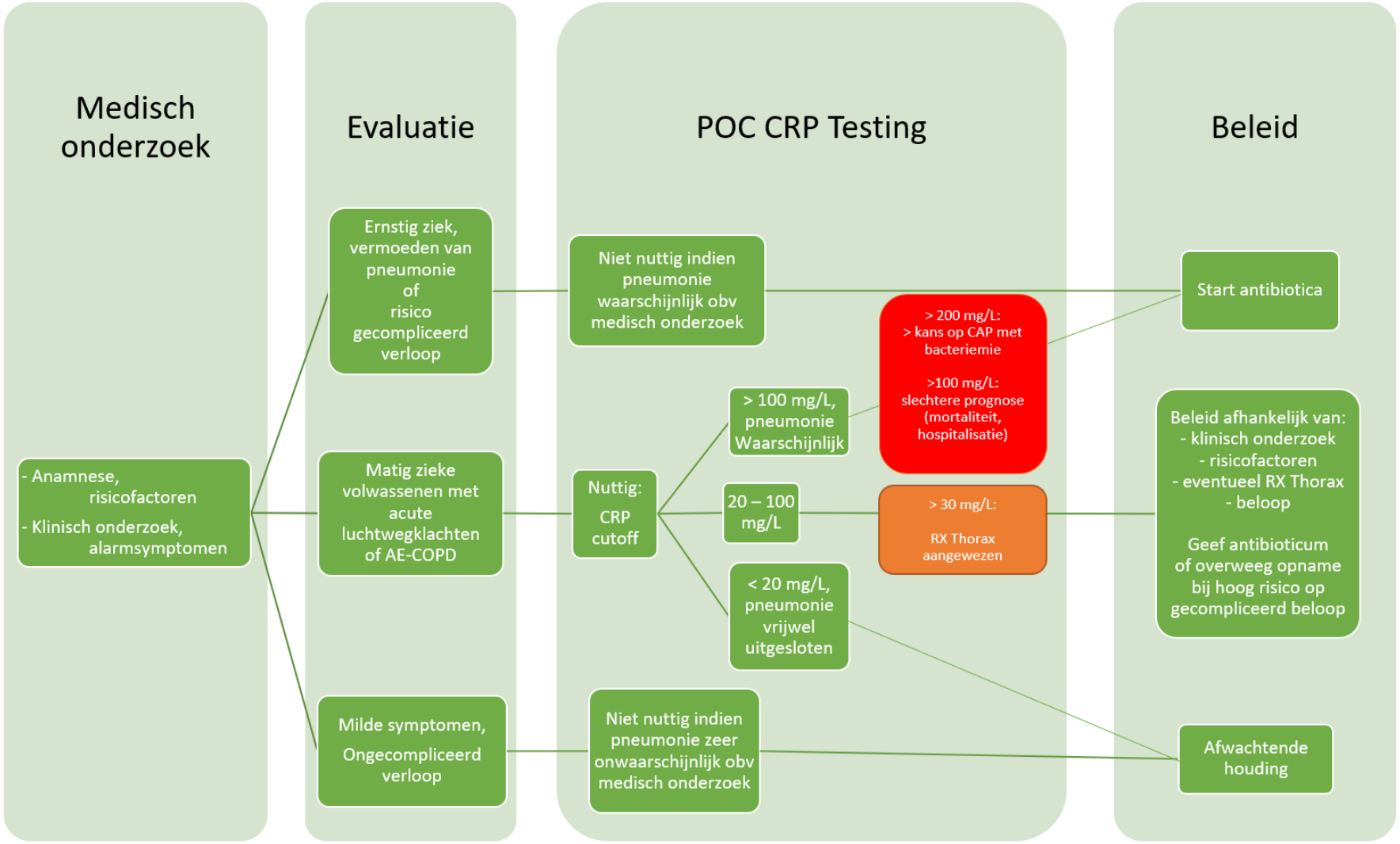
Vanaf CRP-waarden > 100 mg/L bij presentatie kan een slechtere prognose verwacht worden. Vanaf dan werd immers meer nood aan hospitalisaties of ICU-opnames, hogere mortaliteit en grotere kans op ernstige longaantasting op beeldvorming gerapporteerd.

Bij waarden die niet extreem hoog zijn bij admissie lijkt een cutoff niet nuttig, maar zou een halvering van die CRP-waarde binnen 4 dagen een gunstig herstel voorspellen.

Vraagstelling 3: Antibiotica voorschrijfgedrag

Omwille van de grote heterogeniciteit van de studies is het moeilijk hieromtrent conclusies te trekken. Er lijkt wel een daling in antibioticatherapie in praktijken die gebruik maken van het POC CRP. Deze daling was niet overal significant.

Stap 4: Ontwikkelen van een flowchart voor in de huisartspraktijk



Flowchart Pneumonie:

Legende:
Groen: Evidence based (Domus Medica, NHG)
Oranje: Beperkte evidence (DUODECIM)
Rood: Eigen interpretatie van literatuurstudie

Afkortingen:
CRP: C-reactief proteïne
POC: Point-of-care testing

Conclusie

Deze literatuurstudie toont een diagnostische, prognostische en therapeutische meerwaarde van CRP-bepaling bij enkele frequent voorkomende infectieuze aandoeningen bij volwassenen in de eerste lijn. De optimale cutoff van het C-reactief proteïne in specifieke situaties, interpretatie van de waarde en het gepaste beleid worden in een 5-tal flowcharts weergegeven. Vooral op vlak van lage luchtweginfecties heeft POC CRP Testing zijn nut bewezen in de huisartsgeneeskunde, met een daling van het antibiotica-voorschrijfgedrag.

1. Urineweginfecties: CRP-bepaling heeft diagnostische waarde bij urineweginfecties. Een cutoff van 40 mg/L wordt weerhouden voor de waarschijnlijkheidsdiagnose van pyelonephritis en nood aan antibiotica. Bij CRP-waarden lager dan 10 mg/L is weefselinvasie of aanwezigheid van urineweginfectie bij acute obstructieve pyelonephritis vrijwel uitgesloten. Forse CRP-stijgingen worden gemeld bij slechtere prognose of complicaties (bacteriëmie, SIRS, sepsis, hospitalisatie, mortaliteit).
2. Meningitis: Hoewel CRP-waarden van minstens 40mg/L goede sensitiviteit en specificiteit vertoonden voor het onderscheiden van bacteriële en aseptische/virale meningitis, blijft het bij tekens van menigeale prikkeling of vermoeden van meningitis aangewezen dringend te hospitaliseren.
3. Huidinfecties: Er wordt een significante stijging van het CRP waargenomen bij huidinfecties, waarbij geen cutoff 's bepaald konden worden. Bij SSTI met CRP-waarden > 150 mg/L dient onderliggende necrose uitgesloten te worden. Forse stijgingen worden gezien bij slechtere prognose en nood aan langdurige therapie of therapieswitch.
4. Luchtweginfecties lijkt op vlak van CRP het meest onderzochte subject. Cutoff 's voor diagnose en beleid werden reeds geïntegreerd in Nederlandstalige richtlijnen. Bij CRP-gehalte van meer dan 100 mg/L is een pneumonie zeer waarschijnlijk en dient antibiotica gestart te worden. Bij waarden tussen 20 en 100 mg/L is het beleid afhankelijk van het klinisch onderzoek en/of risicofactoren, vanaf 30mg/L is RX Thorax aangewezen. Bij waarden lager dan 20 mg/L wordt een afwachtende houding geadviseerd. Waarden boven 100 mg/L kunnen wijzen op slechtere prognose, boven 200 mg/L laat bacteriëmie vermoeden. Voor dit onderdeel kon dan ook een (milde) gunstige evolutie in het antibiotica-voorschrijfgedrag weerhouden worden.

Nawoord

Merci Chloé, co-writer van deze thesis maar vooral ook goeie vriendin, voor uw hulp op werk- en studiegebied, en de mentale of emotionele steun.

Met dank aan onze promotor, professor Verbakel, Jan, voor de begeleiding in dit werk, tips en bemoedigende feedback, startend vanuit ideeën over het onderwerp en interessante onderzoeks-vragen tot uiteindelijk een bevredigend eindresultaat van grondige literatuurstudie met handige flowcharts.

En uiteraard, bedankt lieve familie (mijn man Fabrizio, Mama, Papa en zus Celien), om er steeds voor me te zijn, me te helpen of op te krikken bij de moeilijke momenten en samen te vieren bij het behalen van mijn doelen.

Referenties

[1] Intego.gbiomed.kuleuven.be/intego-apps/ (online tool voor berekening van prevalentie en incidentie op basis van ICPC-score)

[2] Leroy R, Christiaens W, Maertens de Noordhout C, Hanquet G. Proposals for a more effective antibiotic policy in Belgium. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 311. D/2019/10.273/26.x

[3] Cursus Klinisch Redeneren KU Leuven

[4] Cursus Bacteriologie KU Leuven

[5] Klinische diagnostiek. nl C-reactieve proteïne.

[6] Morley, J. J., & Kushner, I. (1982). Serum C-reactive protein levels in disease. Annals of the New York Academy of Sciences, 389, 406–418. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22153.x

[7] Minnaard, M. C., van de Pol, A. C., de Groot, J. A., De Wit, N. J., Hopstaken, R. M., van Delft, S., Goossens, H., Ieven, M., Lammens, C., Little, P., Butler, C. C., Broekhuizen, B. D., & Verheij, T. J. (2015). The added diagnostic value of five different C-reactive protein point-of-care test devices in detecting pneumonia in primary care: A nested case-control study. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 75(4), 291–295. https://doi.org/10.3109/00365513.2015.1006136

[8] Abott Afinion® Handleiding en infobrochures

[9] Verbakel, J. Y., Lemiengre, M. B., De Burghgraeve, T., De Sutter, A., Bullens, D. M., Aertgeerts, B., Buntinx, F., & ERNIE 2 collaboration (2014). Diagnosing serious infections in acutely ill children in ambulatory care (ERNIE 2 study protocol, part A): diagnostic accuracy of a clinical decision tree and added value of a point-of-care C-reactive protein test and oxygen saturation. BMC pediatrics, 14, 207. https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-207

[10] Grossen, Chl. (2020) Indicaties voor een C-reactieve proteïne point-of-care test in de huisartspraktijk; Deel A: Focus op bovenste luchtwegklachten, abdominale klachten en gynaecologische infecties. Masterscriptie Huisartsgeneeskunde.

[11] Cochrane online trainings via https://training.cochrane.org/grade-approach of het aldaar beschikbare handboek: Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013.

[12] Van Royen, P. (2008). Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu, 37(9), 505-509.

Urineweginfecties:

[13] NHG-Standaard Urineweginfecties M05 (Herziening 2020) Bouma M, Geerlings SE, Klinkhamer S, Knottnerus BJ, Platteel TN, Reuland EA, Visser HS, Wolters RJ

[14] NHG-Standaard Urinesteenlijden M63 (Tweede herziening, 2019) Arndt UP, Klinkhamer S, Van Koningsbruggen PJW, Kuijpers T, Van Lieshout J, Visser HS, Van der Weele GM. Huisarts Wet 2019;62(10):69-70.

[15] NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen M42 (2014) Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, Norg RJC, de Vries A, Wolters RJ, van den Donk M, Burgers JS, Opstelten W, Klomp MA. Huisarts Wet 2013(3):56:114-22.

[16] NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen M46 (Tweede herziening, 2015) Teunissen D, Dekker JH, Lagro-Janssen LAM, Berghmans LCM, Uijen JHJM, Mientjes GHC, Wiersma Tj, Damen Z.

[17] Agrawal, P., Pandey, A., Sompura, S., & Pursnani, M. L. (2013). Role of blood C - reactive protein levels in upper urinary tract infection and lower urinary tract infection in adult patients (>16 years). The Journal of the Association of Physicians of India, 61(7), 462–463.

[18] Maarit Wuorela (2018) Urineweginfecties. Duodecim Medical Publications Ltd, Article ID: ebm00232(010.010)

[19] Teuvo Tammela (2018) Acute bacteriële prostatitis. Duodecim Medical Publications Ltd, Article ID: ebm00244(011.010)

[20] X (2019) Frequent urineren (pollakisurie) en nycturie. Duodecim Medical Publications Ltd, Article ID: ebm01020(003.040)

[21] Timo Laurila (2017) Hematurie. Duodecim Medical Publications Ltd, Article ID: ebm00237 (011.006)

[22] Heytens Stefan, Delvaux Nicolas, Christiaens Thierry, De Sutter An (2016) Richtlijn Cystitis bij de vrouw. Domus Medica

[23] Timo Laurila (2017) Nierstenen. Duodecim Medical Publications Ltd, Article ID: ebm 00238 (011.041)

[24] Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid; BAPCOC. (2019) Richtlijnen geïntegreerd in het Geneesmiddelen Repertorium op de website van het BCFI.

[25] NICE Guidelines UK

[26] Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD009185. DOI: 10.1002/14651858.CD009185.pub2.

[27] Jellheden, B., Norrby, R. S., & Sandberg, T. (1996). Symptomatic urinary tract infection in women in primary health care. Bacteriological, clinical and diagnostic aspects in relation to host response to infection. Scandinavian journal of primary health care, 14(2), 122–128. https://doi.org/10.3109/02813439608997082

[28] Lannergard, A., Friman, G., & Larsson, A. (2003). Serum amyloid A: a novel serum marker for the detection of systemic inflammatory response in cystitis. The Journal of urology, 170(3), 804–806. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000082220.23903.1f

[29] Masajtis-Zagajewska, A., Kurnatowska, I., Wajdlich, M., & Nowicki, M. (2015). Utility of copeptin and standard inflammatory markers in the diagnostics of upper and lower urinary tract infections. BMC urology, 15, 67. https://doi.org/10.1186/s12894-015-0061-2

Tabel 2 UWI

[30] Julián-Jiménez, A., Gutiérrez-Martín, P., Lizcano-Lizcano, A., López-Guerrero, M. A., Barroso-Manso, Á., & Heredero-Gálvez, E. (2015). Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. Actas urologicas espanolas, 39(8), 502–510. https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.03.003

[31] Seo, D. Y., Jo, S., Lee, J. B., Jin, Y. H., Jeong, T., Yoon, J., & Park, B. (2016). Diagnostic performance of initial serum lactate for predicting bacteremia in female patients with acute pyelonephritis. The American journal of emergency medicine, 34(8), 1359–1363. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.062

[32] Ha, Y. E., Kang, C. I., Wi, Y. M., Chung, D. R., Kang, E. S., Lee, N. Y., Song, J. H., & Peck, K. R. (2013). Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 73(5), 444–448. https://doi.org/10.3109/00365513.2013.803231

[33] Guinard-Barbier, S., Grabar, S., Chenevier-Gobeaux, C., Quinquis, L., Schmidt, J., Kierzek, G., Guérin, S., Hausfater, P., Bernot, B., Brun, P., Gayet, A., Casalino, E., Andreotti, C., Renaud, B., & Claessens, Y. E. (2011). Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis?. Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals, 16(4), 355–363. https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.576769

[34] Lee, J., Hwang, S. S., Kim, K., Jo, Y. H., Lee, J. H., Kim, J., Rhee, J. E., Park, C., Chung, H., & Jung, J. Y. (2014). Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. The American journal of emergency medicine, 32(7), 700–704. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.010

[35] Lalueza, A., Sanz-Trepiana, L., Bermejo, N., Yaiza, B., Morales-Cartagena, A., Espinosa, M., García-Jiménez, R., Jiménez-Rodríguez, O., Ponce, B., Lora, D., Orellana, M. Á., Fernández-Ruiz, M., Bermejo, S., & Aguado, J. M. (2018). Risk factors for bacteremia in urinary tract infections attended in the emergency department. Internal and emergency medicine, 13(1), 41–50. https://doi.org/10.1007/s11739-016-1576-6

[36] van der Starre, W. E., Zunder, S. M., Vollaard, A. M., van Nieuwkoop, C., Stalenhoef, J. E., Delfos, N. M., Van't Wout, J. W., Spelt, I. C., Blom, J. W., Leyten, E. M., Koster, T., Ablij, H. C., & van Dissel, J. T. (2014). Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 20(10), 1048–1054. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12645

[37] Claessens, Y. E., Trabattoni, E., Grabar, S., Quinquis, L., Der Sahakian, G., Anselmo, M., Schmidt, J., de la Coussaye, J. E., Plaisance, P., Casalino, E., Potel, G., Lecomte, F., Borderie, D., & Chenevier-Gobeaux, C. (2017). Plasmatic presepsin (sCD14-ST) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 464, 182–188. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.036

[38] Claessens, Y. E., Schmidt, J., Batard, E., Grabar, S., Jegou, D., Hausfater, P., Kierzek, G., Guérin, S., Pourriat, J. L., Dhainaut, J. F., Ginsburg, C., & BIS Study Group (2010). Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 16(6), 753–760. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02955.

[39] Stalenhoef, J. E., van Nieuwkoop, C., Wilson, D. C., van der Starre, W. E., Delfos, N. M., Leyten, E., Koster, T., Ablij, H. C., Van't Wout, J., & van Dissel, J. T. (2018). Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection. The Journal of infection, 77(1), 18–24. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.007

[40] Stalenhoef, J. E., van Nieuwkoop, C., Wilson, D. C., van der Starre, W. E., van der Reijden, T., Delfos, N. M., Leyten, E., Koster, T., Ablij, H. C., van 't Wout, J., & van Dissel, J. T. (2019). Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection. BMC infectious diseases, 19(1), 161. https://doi.org/10.1186/s12879-019-3789-6

[41] Kang, C., Kim, K., Lee, S. H., Park, C., Kim, J., Lee, J. H., Jo, Y. H., Rhee, J. E., Kim, D. H., & Kim, S. C. (2013). A risk stratification model of acute pyelonephritis to indicate hospital admission from the ED. The American journal of emergency medicine, 31(7), 1067–1072. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.048

[42] Rhee, J. E., Kim, K., Lee, C. C., Kang, J., Lee, J. W., Shin, J. H., Suh, G., & Singer, A. J. (2011). The lack of association between age and diabetes and hospitalization in women with acute pyelonephritis. The Journal of emergency medicine, 41(1), 29–34. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.04.036

[43] Shigemura, K., Tanaka, K., Osawa, K., Arakawa, S., Miyake, H., & Fujisawa, M. (2013). Clinical factors associated with shock in bacteremic UTI. International urology and nephrology, 45(3), 653–657. https://doi.org/10.1007/s11255-013-0449-4

[44] Park, J. H., Wee, J. H., Choi, S. P., & Park, K. N. (2013). Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. The American journal of emergency medicine, 31(7), 1092–1097. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.04.012

[45] Wie, S. H., Ki, M., Kim, J., Cho, Y. K., Lim, S. K., Lee, J. S., Kwon, K. T., Lee, H., Cheong, H. J., Park, D. W., Ryu, S. Y., Chung, M. H., & Pai, H. (2014). Clinical characteristics predicting early clinical failure after 72 h of antibiotic treatment in women with community-onset acute pyelonephritis: a prospective multicentre study. Clinical microbiology and infection : the official publication of the

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 20(10), O721–O729. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12500

[46] Yang, W. J., Cho, I. R., Seong, d., Song, Y. S., Lee, D. H., Song, K. H., Cho, K. S., Sung Hong, W., & Kim, H. S. (2009). Clinical implication of serum C-reactive protein in patients with uncomplicated acute pyelonephritis as marker of prolonged hospitalization and recurrence. Urology, 73(1), 19–22. https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.07.061

Tabel 3 UWI

[47] Yamamichi, F., Shigemura, K., Kitagawa, K., & Fujisawa, M. (2018). Comparison between non-septic and septic cases in stone-related obstructive acute pyelonephritis and risk factors for septic shock: A multi-center retrospective study. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy, 24(11), 902–906. https: //doi.org/ 10.1016/ j.jiac.2018.08. 002

[48] Angulo, J. C., Gaspar, M. J., Rodríguez, N., García-Tello, A., Torres, G., & Núñez, C. (2010). The value of C-reactive protein determination in patients with renal colic to decide urgent urinary diversion. Urology, 76(2), 301–306. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.002

[49] Rosenhammer, B., Spachmann, P. J., Burger, M., Fritsche, H. M., & Schnabel, M. J. (2018). Prospective Evaluation of Predictive Parameters for Urinary Tract Infection in Patients with Acute Renal Colic. The Journal of emergency medicine, 55(3), 319–326. https://doi.org/ 10.1016 /j.jemermed. 2018.05. 019

[50] Kakinoki, H., Tobu, S., Kakinoki, Y., Udo, K., Uozumi, J., & Noguchi, M. (2018). Risk Factors for Uroseptic Shock in Patients with Urolithiasis-Related Acute Pyelonephritis. Urologia internationalis, 100(1), 37–42. https://doi.org/10.1159/000481801

[51] Ko, Y. H., Ji, Y. S., Park, S. Y., Kim, S. J., & Song, P. H. (2016). Procalcitonin determined at emergency department as na early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology, 42(2), 270–276. https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0465

[52] Zhu, W., Liu, M., Wang, G. C., Che, J. P., Xu, Y. F., Peng, B., & Zheng, J. H. (2014). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a biomarker for systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. The Journal of surgical research, 187(1), 237–243. https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.09.036

Tabel 4 UWI

[53] Paick, S. H., Choo, G. Y., Baek, M., Bae, S. R., Kim, H. G., Lho, Y. S., Jung, S. I., & Park, H. K. (2013). Clinical value of acute pyelonephritis grade based on computed tomography in predicting severity and course of acute pyelonephritis. Journal of computer assisted tomography, 37(3), 440–442. https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318287365e

[54] Rollino, C., Beltrame, G., Ferro, M., Quattrocchio, G., Sandrone, M., & Quarello, F. (2012). Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 27(9), 3488–3493. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr810

[55] Sørensen, S. M., Schønheyder, H. C., & Nielsen, H. (2013). The role of imaging of the urinary tract in patients with urosepsis. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 17(5), e299–e303. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.11.032

Huidinfecties

[56] NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties M68 (Tweede herziening, 2017) Bons SCS, Bouma M, Draijer LW, Koning S, Mulder L, Warnier MJ, Wichers IM.

[57] NHG-Standaard Acne M15 (Derde herziening, 2017) Bruinsma M, Jaspar AHJ, De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ, Van der Zee HH.

[58] NHG-Standaard Dermatomycosen M64 (Eerste herziening, 2008) Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJP, De Kock CA, Krol SJ, Jaspar AHJ, Loogman MCM. Huisarts Wet 2008;51(2):76-84.

[59] NHG-Standaard Eczeem M37 (Herziening, 2014) Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MMG, Van Sleeuwen D, De Witt-de Jong AWF, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH. NHG-Standaard Eczeem.. Huisarts Wet 2014;57(5):240-52.

[60] NHG-Standaard Psoriasis M39 (derde herziening, 2014) Van Peet PG, Spuls PhI, Ek JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, Visser HS, Burgers JS, Geijer RMM, Kolnaar BGM, Eizenga WH.. Huisarts Wet 2014;57(3):128-35.

[61] NHG-Standaard Decubitus M70 (Eerste herziening, 2015) Tjerk Wiersma. Huisarts Wet 2015; 58(5):256.

[62] NHG-Standaard Lichen sclerosus M101 (2012) Angelique Glansdorp, Rob van Kimmenade, Ernst Lemaire, Corrie Vliet Vlieland, Laura de Vries, Jako Burgers, Wim Opstelten, Masja Loogman.

[63] NHG-Standaard Ulcus cruris venosum M16 (Tweede herziening, 2010) Van Hof N, Balak FSR, Apeldoorn L, De Nooijer HJ, Vleesch Dubois V, Van Rijn-van Kortenhof NMM. Huisarts Wet 2010:53(6):321-33.

[64] NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen M108 (2017) Baaten GGG, Buis PAJ, Damen Z, De Haas ERM, Van der Heide WK, Opstelten W, Smeink P, De Vijlder HC.

[65] Philip Koeck, Sophie Germonpré, Johan Dewachter, Julien Lambert (2017) Richtlijn Acne. Domus Medica

[66] Hilde Lapeere, Fien Mertens, Filip Meersschaut, An De Sutter (2009) Richtlijn Scabiës. Domus Medica

[67] Alexander Salava (2018) Erysipelas en cellulitis. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm00275(013.020)

[68] Janne Laine and Janne Mikkola (2019) Ernstige infecties van huid en weke delen. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm00012(013.021)

[69] Alexander Salava (2017) Huidabces en folliculitis. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm00273(013.023)

[70] Alexander Salava (2019) Problemen van de voethuid. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm01140(013.069)

[71] Tapani Ebeling (2018) Behandeling van een diabetische voet. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm00497(023.044)

Tabel 1 SSTI

[24] Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid; BAPCOC. (2019) Richtlijnen geïntegreerd in het Geneesmiddelen Repertorium op de website van het BCFI.

[72] Drerup, C., Eveslage, M., Sunderkötter, C., & Ehrchen, J. (2020). Diagnostic Value of Laboratory Parameters for Distinguishing. Acta Derm Venereol, 100(1). doi:10.2340/00015555-3357

[73] Rast, A. C., Knobel, D., Faessler, L., Kutz, A., Felder, S., & Laukemann, S. (2015). Use of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count to distinguish between lower limb erysipelas and deep vein thrombosis in the emergency department: A prospective observational study. Journal of Dermatology, 778–785. doi:10.1111/1346-8138.12922

[74] Erturk, A., Cure, E., Cure, M. C., Parlak, E., Kurt, A., & Ogullar, S. (2015). The Association Between Serum YKL-40 Levels, Mean Platelet Volume, and C-Reactive Protein in Patients With Cellulitis. Indian Journal of Medical Microbiology, 33 Suppl:61-6. doi:10.4103/0255-0857.150891

[75] Halavaara, M., Jääskeläinen, I. H., Hagberg, L., & Järvinen, A. (2019). Factors associated with blood culture positivity in patients with complicated skin and skin structure infection-a population-based study. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 38(7), 1351–1357. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03560-9

[76] Bauer, S., Aubert, C. E., Richli, M., & Chuard, C. (2016). Blood cultures in the evaluation of uncomplicated cellulitis. European Journal of Internal Medicine, 50-56.

[77] Simonart, T., Simonart, J. M., Derdelinckx, I., De Dobbeleer, G., Verleysen, A., Verraes, S., . . . Heenen, M. (2001). Value of Standard Laboratory Tests for the Early Recognition of Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Necrotizing Fasciitis. Clinical Infectious Diseases, 32(1), E9-12. doi:10.1086/317525

[78] Wong, C.-H., Khin, L.-W., Heng, K.-S., Tan, K.-C., & Low, C.-O. (Med). The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) Score: A Tool for Distinguishing Necrotizing Fasciitis From Other Soft Tissue Infections. Crit Care, 32(7), 1535-1541. doi:10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d

[79] Neeki, M. M., Dong, F., Au, C., Toy, J., Khoshab, N., Lee , C., . . . Borger, R. (2017). Evaluating the Laboratory Risk Indicator to Differentiate Cellulitis from Necrotizing Fasciitis in the Emergency Department. Western Journal of Emergency Medicine, 18(4), 684-689. doi:10.5811/westjem.2017.3.33607

[80] Borschitz, T., Schlicht, S., Siegel, E., Hanke, E., & von Stebut, E. (2015). Improvement of a Clinical Score for Necrotizing Fasciitis: 'Pain Out of Proportion' and High CRP Levels Aid the Diagnosis. PLoS One, 10(7). doi:10.1371/journal.pone.0132775

[81] Lazzarini, L., Conti, E., Tositti, G., & de Lalla, F. (2005). Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. Journal of Infection, 383-389.

[82] Brishkoska-Boshkovski, V., Dimitrovska, I., & Kondova-Topuzovska, I. (2019). Clinical Presentation and Laboratory Characteristics in Acute and Recurrent Erysipelas. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 7(5), 771-774. doi:10.3889/oamjms.2019.213

[83] Karppelin, M., Siljander, T., Vuopio-Varkila, J., Kere, J., Huhtala, H., Vuento, R., . . . Syrjänen, J. (2010). Factors Predisposing to Acute and Recurrent Bacterial Non-Necrotizing Cellulitis in Hospitalized Patients: A Prospective Case-Control Study. Clin Microbiol Infect, 16(6), 729–734. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02906.x

[84] Collazos J, de la Fuente B, GarcõÂa A, GoÂmez H, MeneÂndez C, EnrõÂquez H, et al. (2018) Cellulitis in adult patients: A large, multicenter, observational, prospective study of 606 episodes and analysis of the factors related to the response to treatment. PLoS ONE 13(9): e0204036. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204036

[85] Collazos, J., de la Fuente, B., de la Fuente, J., García, A., Gómez, H., Menéndez, C., Enríquez, H., Sánchez, P., Alonso, M., López-Cruz, I., Martín-Regidor, M., Martínez-Alonso, A., Guerra, J., Artero, A., Blanes, M., & Asensi, V. (2020). Factors associated with sepsis development in 606 Spanish adult patients with cellulitis. BMC infectious diseases, 20(1), 211. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4915-1

[86] Krasagakis, K., Samonis, G., Valachis, A., Maniatakis, P., Evangelou, G., & Tosca, A. (2010). Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors. Clinical and Experimental Dermatology, 36, 351–354. doi:10.1111/j.1365-2230.2010.03978

[87] Linke, M., & Booken, N. (2015). Risk factors associated with a reduced response in the treatment of erysipelas. Journal of the German Society of Dermatology, 217-225. doi:10.1111/ddg.12575

[88] Inaoki, M., Inaoki, A., & Nishijima, C. (2018). Factors that affect the duration of antimicrobial therapy for cellulitis. Journal of Infection and Chemotherapy, 24(4), 256-261. doi:10.1016/j.jiac.2017.11.005

[89] Quirke, M., Curran, E., O'Kelly, P., Moran, R., Daly, E., Aylward, S., . . . Wakai, A. (2017). Risk factors for amendment in type, duration and setting of prescribed outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for adult patients with cellulitis: a retrospective cohort study and. Postgrad Med J, 25-31. doi:10.1136/postgradmedj-2017-134968

[90] Lillie

Tabel 2 SSTI

[91] Sinikumpu, S. P., Huilaja, L., Auvinen, J., Jokelainen, J., Puukka, K., Ruokonen, A., . . . Tasanen, K. (2008). The Association Between Low Grade Systemic Inflammation and. Acta Derm Venereol, 98(1), 56-59.

[92] Wang, J., Suárez-Fariñas, M., Estrada, Y., Parker, M. L., Greenlees, L., Stephens, G., . . . Howell, M. D. (2017). Identification of Unique Proteomic Signatures in Allergic and Non-Allergic Skin Disease. Clin Exp Allergy, 47(11), 1456-1467. doi:10.1111/cea.12979

[93] Vekaria, A. S., Brunner, P. M., Aleisa, A. I., Bonomo, L., Lebwohl, M. G., Israel, A., & Guttman-Yassky, E. (2017). Moderate-to-severe Atopic Dermatitis Patients Show Increases in Serum C-reactive Protein Levels, Correlating With Skin Disease Activity. F1000Research, 6:1712. doi:10.12688/f1000research.12422.2

Tabel 3 SSTI

[94] Kork[96] Jeaneot [97] Uzun

[95] Ingram, P. R., Inglis, T., Moxon, D., & Speers, D. (2010). Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. Intensive care medicine, 36(3), 528–532. https://doi.org/10.1007/s00134-009-1746-3

Meningitis

[100] E. Van Leeuwen, K. Paemeleire, P. Van Royen, M. Goossens, K. Dirven (2012) Richtlijn Aanpak van Migraine in de Huisartsenpraktijk. Domus Medica

[101] NHG-Standaard Hoofdpijn M19 (Derde herziening, 2014) Dekker F, Van Duijn NP, Ongering JEP, Bartelink MEL, Boelman L, Burgers JS, Bouma M, Kurver MJ.. Huisarts Wet 2014;57(1):20-31.

[102] NHG-Standaard Duizeligheid M75 (Eerste herziening, 2017) Bouma M, De Jong J, Dros J, Maarsingh OR, Moormann KA, Smelt AFH, Van den Dool-Markus CAM en Van Dongen JJAM.

[103] Elina Kolho and Sari Atula (2019) Meningitis bij volwassenen. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm00773 (036.031)

[104] Auli Verkkoniemi-Ahola (2017) Encephalitis. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm00774 (036.032)

[105] Markus Färkkilä (2017) Hoofdpijn. Duodecim Medical Publications Ltd. Article ID: ebm 00743(003.016)

[106] Dynamed

[107] Cochrane (embase)

Tabel Meningitis

[108] Vikse, J., Henry, B. M., Roy, J., Ramakrishnan, P. K., Tomaszewski, K. A., & Walocha, J. A. (2015). The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 38, 68–76. https://doi.org/10.1016 /j.ijid. 2015.07.011

[109] Knudsen, T. B., Larsen, K., Kristiansen, T. B., Møller, H. J., Tvede, M., Eugen-Olsen, J., & Kronborg, G. (2007). Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin. Scandinavian journal of infectious diseases, 39(6-7), 542–553. https://doi.org/10.1080/00365540601113685

[110] Schwarz, S., Bertram, M., Schwab, S., Andrassy, K., & Hacke, W. (2000). Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Critical care medicine, 28(6), 1828–1832. https://doi.org/10.1097/00003246-200006000-00024

[111] Viallon, A., Desseigne, N., Marjollet, O., Birynczyk, A., Belin, M., Guyomarch, S., Borg, J., Pozetto, B., Bertrand, J. C., & Zeni, F. (2011). Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. Critical care (London, England), 15(3), R136. https://doi.org/10.1186/cc10254

[112] Shimetani, N., Shimetani, K., & Mori, M. (2001). Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 61(7), 567–574. https://doi.org/10.1080/00365101753218337

[113] Hoffmann, O., Reuter, U., Masuhr, F., Holtkamp, M., Kassim, N., & Weber, J. R. (2001). Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. Scandinavian journal of infectious diseases, 33(3), 215–218. https://doi.org/10.1080/00365540151060905

[114] Paradowski, M., Lobos, M., Kuydowicz, J., Krakowiak, M., & Kubasiewicz-Ujma, B. (1995). Acute phase proteins in serum and cerebrospinal fluid in the course of bacterial meningitis. Clinical biochemistry, 28(4), 459–466. https://doi.org/10.1016/0009-9120(95)00028-8

[115] Laher, A. E., Etlouba, Y., Moolla, M., Motara, F., & Ariefdien, N. (2018). First-presentation with psychotic behavior 45ort h Emergency Department: Meningitis or not, that is the question. The American journal of emergency medicine, 36(11), 2068–2075. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.057

[116] Zhang, X. F., Zhang, X. Q., Wu, C. C., Wu, H. W., & Wei, D. (2017). Application value of procalcitonin in patients with central nervous system infection. European review for medical and pharmacological sciences, 21(17), 3944–3949.

[117] Gerdes, L. U., Jørgensen, P. E., Nexø, E., & Wang, P. (1998). C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 58(5), 383–393. https://doi.org/10.1080/00365519850186364

[118] Kim KJ, Cho JH, Moon JB, et al. What factors determine the need for lumbar puncture in patients with fever and headache?. Singapore Med J. 2017;58(10):618-622. Doi:10.11622/smedj.2016184

[119] Tomasiuk, R., Lipowski, D., Szlufik, S., Peplinska, K., & Mikaszewska-Sokolewicz, M. (2016). Higher level of NT-proCNP in cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Neuroscience letters, 614, 29–32. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.053

Luchtweginfecties

[120] NHG-Standaard Acuut hoesten M78 (Eerste herziening, 2013) Verheij ThJM, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé PhL, Bindels PJ, Ponsioen BP†, Sachs APE, Thiadens HA, Verlee E. Huisarts Wet 2011:54(2):68-92.

[121] NHG-Standaard Astma bij volwassenen M27 (Derde herziening, 2015) Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, Chavannes NH, In 't Veen JCCM, Van der Molen T, Muris JW, Van Schayck O, Schermer TRJ, Snoeck-Stroband JB, Geijer RMM, Tuut MK.

[122] NHG-Standaard COPD M26 (Derde herziening, 2015) Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK..Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.

[123] Samuel Coenen, Paul Van Royen, Karel Van Poeck, Jan Michels, Peter Dieleman, Sabine Lemoyne, Joke Denekens (2011) Richtlijn Acute Hoest. Domus Medica.

[124] Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B (2008) Richtlijn Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Domus Medica.

[125] Erik Kegels, An De Sutter, Jan Michels, Werner Van Peer (2003) Richtlijn Astma bij volwassenen Domus Medica.

[126] Nathalie Van de Vyver, Frans Govaerts, Ann Pilaet (2008) Richtlijn Ernstige Pneumokokken-infecties. Domus Medica.

[24] Belgische commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid; BAPCOC. (2019) Richtlijnen geïntegreerd in het Geneesmiddelen Repertorium op de website van het BCFI.

Tabel Pneumonie

[127] Karakioulaki, M., & Stolz, D. (2019). Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. International journal of molecular sciences, 20(8), 2004. https://doi.org/10.3390/ijms20082004

[128] Falk, G., & Fahey, T. (2009). C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. Family practice, 26(1), 10–21. https://doi.org/10.1093/fampra/cmn095

[129] van der Meer, V., Neven, A. K., van den Broek, P. J., & Assendelft, W. J. (2005). Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ (Clinical research ed.), 331(7507), 26. https://doi.org/10.1136/bmj.38483.478183.EB

[130] Engel, M. F., Paling, F. P., Hoepelman, A. I., van der Meer, V., & Oosterheert, J. J. (2012). Evaluating the evidence 46ort he implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. Family practice, 29(4), 383–393. https://doi.org/10.1093/fampra/cmr119

[131] Hopstaken, R. M., Muris, J. W., Knottnerus, J. A., Kester, A. D., Rinkens, P. E., & Dinant, G. J. (2003). Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners, 53(490), 358–364.

[132] Flanders, S. A., Stein, J., Shochat, G., Sellers, K., Holland, M., Maselli, J., Drew, W. L., Reingold, A. L., & Gonzales, R. (2004). Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. The American journal of medicine, 116(8), 529–535. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.023

[133] Moberg, A. B., Taléus, U., Garvin, P., Fransson, S. G., & Falk, M. (2016). Community-acquired pneumonia in primary care: clinical assessment and the usability of chest radiography. Scandinavian journal of primary health care, 34(1), 21–27. https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132889

[134] Tamayose, M., Fujita, J., Parrott, G., Miyagi, K., Maeshiro, T., Hirata, T., Higa, F., Tateyama, M., Watanabe, A., Aoki, N., Niki, Y., Kadota, J., Yanagihara, K., Kaku, M., Hori, S., & Kohno, S. (2015). Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy, 21(6), 456–463. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.009

[135] Le Bel, J., Hausfater, P., Chenevier-Gobeaux, C., Blanc, F. X., Benjoar, M., Ficko, C., Ray, P., Choquet, C., Duval, X., Claessens, Y. E., & ESCAPED study group (2015). Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. Critical care (London, England), 19, 366. https://doi.org/10.1186/s13054-015-1083-6

[136] Bafadhel, M., Clark, T. W., Reid, C., Medina, M. J., Batham, S., Barer, M. R., Nicholson, K. G., & Brightling, C. E. (2011). Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. Chest, 139(6), 1410–1418. https://doi.org/10.1378/chest.10-1747

[137] Ateş, H., Ateş, İ., Bozkurt, B., Çelik, H. T., Özol, D., & Yldrm, Z. (2016). What is the most reliable marker in the differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia?. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis, 27(3), 252–258. https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000391

[138] Almirall, J., Bolíbar, I., Toran, P., Pera, G., Boquet, X., Balanzó, X., Sauca, G., & Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group (2004). Contribution of C-reactive protein 47ort h diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest, 125(4), 1335–1342. https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1335

[139] Kerttula, Y., Leinonen, M., Koskela, M., & Mäkelä, P. H. (1987). The aetiology of pneumonia. Application of bacterial serology and basic laboratory methods. The Journal of infection, 14(1), 21–30. https://doi.org/10.1016/s0163-4453(87)90730-4

[140] Burgmeijer, E. H., Duijkers, R., Lutter, R., Bonten, M., Schweitzer, V. A., & Boersma, W. G. (2019). Plasma cytokine profile on admission related to aetiology in community-acquired pneumonia. The clinical respiratory journal, 13(10), 605–613. https://doi.org/10.1111/crj.13062

[141] Fu Covid (2020)

[142] Ingram, P. R., Inglis, T., Moxon, D., & Speers, D. (2010). Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. Intensive care medicine, 36(3), 528–532. https://doi.org/10.1007/s00134-009-1746-3

[143] Ahn, S., Kim, W. Y., Kim, S. H., Hong, S., Lim, C. M., Koh, Y., Lim, K. S., & Kim, W. (2011). Role of procalcitonin and C-reactive protein in differentiation of mixed bacterial infection from 2009

H1N1 viral pneumonia. Influenza and other respiratory viruses, 5(6), 398–403. https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00244.x

[144] García Vázquez, E., Martínez, J. A., Mensa, J., Sánchez, F., Marcos, M. A., de Roux, A., & Torres, A. (2003). C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. The European respiratory journal, 21(4), 702–705. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00080203

[145] Kang, Y. A., Kwon, S. Y., Yoon, H. I., Lee, J. H., & Lee, C. T. (2009). Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. The Korean journal of internal medicine, 24(4), 337–342. https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.4.337

[146] Niu, W. Y., Wan, Y. G., Li, M. Y., Wu, Z. X., Zhang, L. G., & Wang, J. X. (2013). The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. European review for medical and pharmacological sciences, 17(24), 3329–3333.

[147] Müller, B., Harbarth, S., Stolz, D., Bingisser, R., Mueller, C., Leuppi, J., Nusbaumer, C., Tamm, M., & Christ-Crain, M. (2007). Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC infectious diseases, 7, 10. https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-10

[148] Kim, B., Choi, J., Kim, K., Jang, S., Shin, T. G., Kim, W. Y., Kim, J. Y., Park, Y. S., Kim, S. H., Lee, H. J., Shin, J., You, J. S., Kim, K. S., & Chung, S. P. (2017). Bacteremia Prediction Model for Community-acquired Pneumonia: External Validation in a Multicenter Retrospective Cohort. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 24(10), 1226–1234. https://doi.org/10.1111/acem.13255

[149] Washio, Y., Ito, A., Kumagai, S., Ishida, T., & Yamazaki, A. (2018). A model for predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumococcal pneumonia: a retrospective observational study. BMC pulmonary medicine, 18(1), 24. https://doi.org/10.1186/s12890-018-0572-1

[150] Christ-Crain, M., Morgenthaler, N. G., Stolz, D., Müller, C., Bingisser, R., Harbarth, S., Tamm, M., Struck, J., Bergmann, A., & Müller, B. (2006). Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. Critical care (London, England), 10(3), R96. https://doi.org/10.1186/cc4955

[151] Johansson, N., Kalin, M., Backman-Johansson, C., Larsson, A., Nilsson, K., & Hedlund, J. (2014). Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia – correlation with aetiology and severity. Scandinavian journal of infectious diseases, 46(11), 787–791. https://doi.org/10.3109/00365548.2014.945955

[152] Amaro, R., Liapikou, A., Cilloniz, C., Gabarrus, A., Marco, F., Sellares, J., Polverino, E., Garau, J., Ferrer, M., Musher, D. M., & Torres, A. (2016). Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. The European respiratory journal, 48(3), 797–807. https://doi.org/10.1183/13993003.00039-2016

[153] Ortqvist, A., Hedlund, J., Wretlind, B., Carlström, A., & Kalin, M. (1995). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia.

Scandinavian journal of infectious diseases, 27(5), 457–462. https://doi.org/10.3109/00365549509047046

[154] Hedlund, J., & Hansson, L. O. (2000). Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. Infection, 28(2), 68–73. https://doi.org/10.1007/s150100050049

[155] Viasus, D., Del Rio-Pertuz, G., Simonetti, A. F., Garcia-Vidal, C., Acosta-Reyes, J., Garavito, A., & Carratalà, J. (2016). Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. The Journal of infection, 72(3), 273–282. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.002

[156] Chalmers, J. D., Singanayagam, A., & Hill, A. T. (2008). C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. The American journal of medicine, 121(3), 219–225. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.033

[157] Kim, J. W., Hong, D. Y., Lee, K. R., Kim, S. Y., Baek, K. J., & Park, S. O. (2016). Usefulness of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration for predicting the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 462, 140–145. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.011

[158] de Jager, C. P., Wever, P. C., Gemen, E. F., Kusters, R., van Gageldonk-Lafeber, A. B., van der Poll, T., & Laheij, R. J. (2012). The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PloS one, 7(10), e46561. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046561

[159] Lee, J. H., Kim, J., Kim, K., Jo, Y. H., Rhee, J., Kim, T. Y., Na, S. H., & Hwang, S. S. (2011). Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. Journal of critical care, 26(3), 287–294. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.10.007

[160] Curbelo, J., Luquero Bueno, S., Galván-Román, J. M., Ortega-Gómez, M., Rajas, O., Fernández-Jiménez, G., Vega-Piris, L., Rodríguez-Salvanes, F., Arnalich, B., Díaz, A., Costa, R., de la Fuente, H., Lancho, Á., Suárez, C., Ancochea, J., & Aspa, J. (2017). Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. PloS one, 12(3), e0173947. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173947

[161] Guo, S., Mao, X., & Liang, M. (2018). The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels 49ort he prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. Respiratory research, 19(1), 193. https://doi.org/10.1186/s12931-018-0877-x

[162] Minnaard, M. C., van de Pol, A. C., Hopstaken, R. M., van Delft, S., Broekhuizen, B. D., Verheij, T. J., & de Wit, N. J. (2016). C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. Family practice, 33(4), 408–413. https://doi.org/10.1093/fampra/cmw039

Minnaard, M. C., de Groot, J., Hopstaken, R. M., Schierenberg, A., de Wit, N. J., Reitsma, J. B., Broekhuizen, B., van Vugt, S. F., Neven, A. K., Graffelman, A. W., Melbye, H., Rainer, T. H., Steurer, J., Holm, A., Gonzales, R., Dinant, G. J., van de Pol, A. C., & Verheij, T. (2017). The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 189(2), E56–E63. https://doi.org/10.1503/cmaj.151163

[163] Aabenhus, R., Jensen, J. U., Jørgensen, K. J., Hróbjartsson, A., & Bjerrum, L. (2014). Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. The Cochrane database of systematic reviews, (11), CD010130. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010130.pub2

[164] Huang, Y., Chen, R., Wu, T., Wei, X., & Guo, A. (2013). Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners, 63(616), e787–e794. https://doi.org/10.3399/bjgp13X674477

ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. (1998). The European respiratory journal, 11(4), 986–991. https://doi.org/10.1183/09031936.98.11040986

Hill, A. T., Gold, P. M., El Solh, A. A., Metlay, J. P., Ireland, B., Irwin, R. S., & CHEST Expert Cough Panel (2019). Adult Outpatients With Acute Cough 50ort h Suspected Pneumonia or Influenza: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest, 155(1), 155–167. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.016

Huang, Y., Liu, A., Liang, L., Jiang, J., Luo, H., Deng, W., Lin, G., Wu, M., Li, T., & Jiang, Y. (2018). Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. International immunopharmacology, 64, 10–15. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.022

Lee, J., Hwang, S. S., Kim, K., Jo, Y. H., Lee, J. H., Kim, J., Rhee, J. E., Park, C., Chung, H., & Jung, J. Y. (2014). Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. The American journal of emergency medicine, 32(7), 700–704. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.010

Matsuse, H., Yanagihara, K., Mukae, H., Tanaka, K., Nakazato, M., & Kohno, S. (2007). Association of plasma neutrophil elastase levels with other inflammatory mediators and clinical features in adult patients with moderate and severe pneumonia. Respiratory medicine, 101(7), 1521–1528. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.001

Minnaard, M. C., van de Pol, A. C., de Groot, J. A., De Wit, N. J., Hopstaken, R. M., van Delft, S., Goossens, H., Ieven, M., Lammens, C., Little, P., Butler, C. C., Broekhuizen, B. D., & Verheij, T. J. (2015). The added diagnostic value of five different C-reactive protein point-of-care test devices in detecting pneumonia in primary care: A nested case-control study. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 75(4), 291–295. https://doi.org/10.3109/00365513.2015.1006136

van Vugt, S. F., Broekhuizen, B. D., Lammens, C., Zuithoff, N. P., de Jong, P. A., Coenen, S., Ieven, M., Butler, C. C., Goossens, H., Little, P., Verheij, T. J., & GRACE consortium (2013). Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. BMJ (Clinical research ed.), 346, f2450. https://doi.org/10.1136/bmj.f2450

Yanagihara, K., Kohno, S., & Matsusima, T. (2001). Japanese guidelines 50ort he management of community-acquired pneumonia. International journal of antimicrobial agents, 18 Suppl 1, S45–S48. https://doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00402-2

Bijlages

Bijlage 1: Kostenplaatje van Afinion Abbott®

Kostenplaatje POC CRP Testing met Afinion Abbott®	
Afinion Abbott®	€ 3054 (exclusief btw)
CRP Testcassettes (éénmalig gebruik)	€ 76.35 (excl. btw) voor 15 testcassettes
IJking product (per 60 tests één hoge en één lage controletest)	€ 40.70 (excl. btw) voor 2x 2 flacons controlevloeistof (hoog en laag)
Printer	€ 250 (excl. btw)

Kosten-efficiëntie Afinion Abbott POC CRP Testing

1. Studie in Nederland: Cals, J. W., Butler, C. C., Hopstaken, R. M., Hood, K., & Dinant, G. J. (2009). 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 (Clinical research ed.), 338, b1374. https://doi-org.kuleuven.ezproxy.kuleuven.be/ 10.1136/bmj.b1374

2. Studie Verenigd Koninkrijk: Holmes, E., Harris, S. D., Hughes, A., Craine, N., & Hughes, D. A. (2018). Cost-Effectiveness Analysis of the Use of Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Reduce Antibiotic Prescribing in Primary Care. Antibiotics (Basel, Switzerland), 7(4), 106. https://doi-org.kuleuven.ezproxy.kuleuven.be/10.3390/ antibiotics 7040106

Bijlage 2: Interessante figuren, weerhouden uit de artikels

- Figuur 1: Nomogram (Lalueza, 2016)

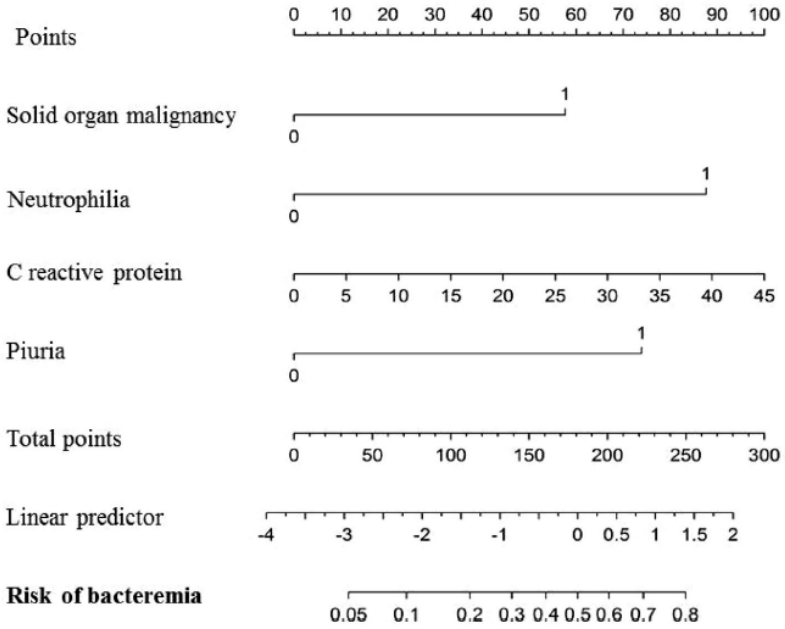


Fig. 2 Nomogram to predict bacteremia in an episode of UTI attending the ED. Instructions to use this nomogram: The first information required is whether the patient has clinical history of any kind of solid tumor, set the point on the respective axis and draw a *straight line upward* to the "Points axis" to determine the number of points attributed for the risk of bacteremia. Repeat the same procedure for the rest of the items, drawing a *straight line upward* toward the "Points axis" each time. Add up the points given for each of the risk factors and set the point in the line; "total points" (scores range from 0-best prognosis to 300-worst prognosis). Draw a *straight line down* to the axis labeled "Risk of bacteremia" to find the patient's probability of bacteremic UTI. For example, a patient with a solid tumor, neutrophilia (relative neutrophil count >80%), pyuria and a C reactive protein (CRP) of 25 mg/dl (<0.5), receives a score of 218. If we then draw a straight line down from total points axis at 218 to the "Risk of bacteremia" axis, we find it crosses the axis at approximately 0.675. Therefore, using this model, this patient would have an estimated probability of 67.5% of bacteremia

- Figuur 2: Scoring model hospitalisaties bij APN (Kang, 2013)

Table 3
Risk score model with best fit for predicting hospital admission

Variables	β Coefficient	OR (95% CI)	*P*	Score
Age ≥65 y	0.96	2.62 (1.79-3.85)	<.001	1
Chill	0.88	2.40 (1.54-3.74)	<.001	1
Segmented neutrophils >90%	0.69	2.00 (1.28-3.13)	.002	1
Serum creatinine >1.5 mg/dL	0.88	2.41 (1.35-4.30)	.003	1
CRP >10 mg/dL	0.86	2.37 (1.62-3.42)	<.001	1
Serum albumin <3.3 g/dL	2.00	7.36 (3.69-14.68)	<.001	2

OR, odds ratio.

The admission risk scores consisted of 5 categories, which were very low (0 points; 5.9%), low (1 point; 10.7%), intermediate (2 points; 20.7%), high (3-4 points; 51.9%), and very high (5-7 points; 82.8%) risk.

- Figuur 3: LRINEC score voor NF (Wong, 2004)

Table 2. Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score

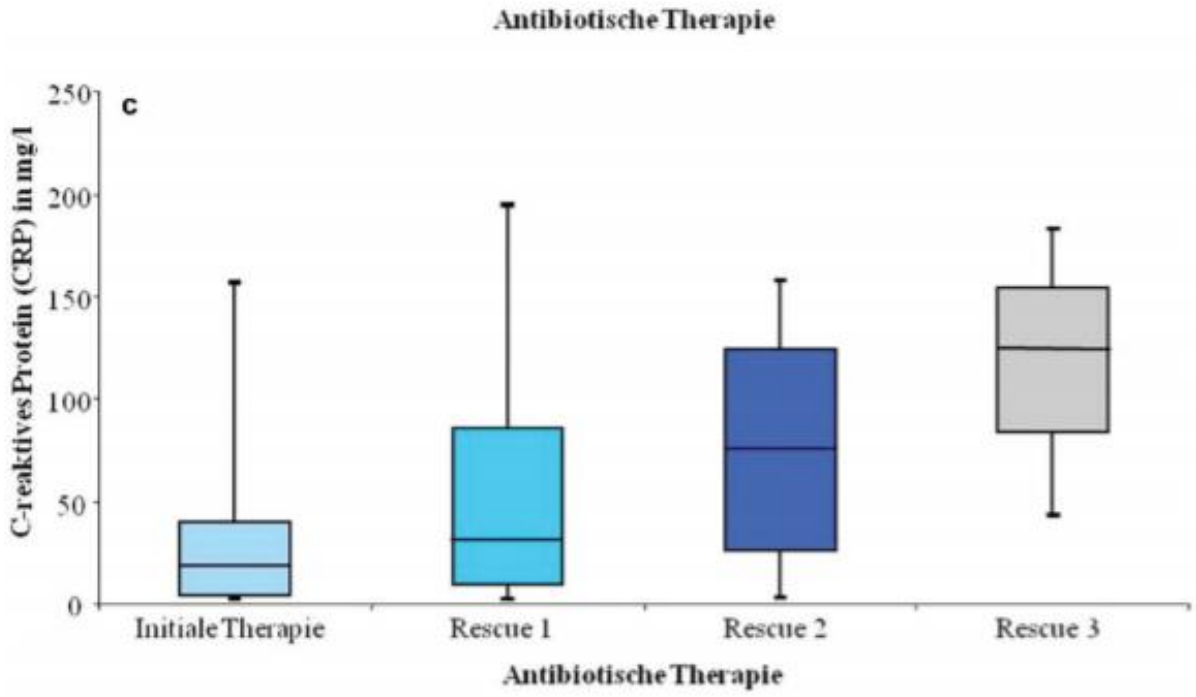
Variable, Units	β	Score
C-Reactive Protein, mg/L		
<150	0	0
≥150	3.5	4
Total white cell count, per mm^3		
<15	0	0
15–25	0.5	1
>25	2.1	2
Hemoglobin, g/dL		
>13.5	0	0
11–13.5	0.6	1
<11	1.8	2
Sodium, mmol/L		
≥135	0	0
<135	1.8	2
Creatinine, μmol/L		
≤141	0	0
>141	1.8	2
Glucose, mmol/L		
≤10	0	0
>10	1.2	1

Final model constructed using factors found to be independently predictive of necrotizing fasciitis on multivariate analysis. β values are the regression coefficients of our model after adjusting for a shrinkage factor of .89. The maximum score is 13; a score of ≥6 should raise the suspicion of necrotizing fasciitis and a score of ≥8 is strongly predictive of this disease. To convert the values of glucose to mg/dL, multiply by 18.015. To convert the values of creatinine to mg/dL, multiply by 0.01131.

- Figuur 4: Therapierespons bij erysipelas (Linke, 2015)

Table 1 Standard Operating Procedure (SOP) for inpatient antibiotic therapy of infections with predominantly gram-positive bacteria at the Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, University Hospital Mannheim, Germany (effective from February 2010).

Indication	Initial Therapy	Rescue 1 (after 72 hrs.)	Rescue 2 (after 144 hrs.)	Rescue 3 (after 216 hrs.)
Predominantly gram-positive organisms: Erysipelas Abscess Furuncles Impetigo	Cefuroxime 3 × 1.5 g IV *In case of penicillin allergy*: Clindamycin 600 mg IV TID	Clindamycin 600 mg IV TID *and* Levofloxacin 500 mg orally BID	Imipenem 1 g IV TID (weight < 60 kg: 500 mg IV TID)	Imipenem 1 g IV TID (weight < 60 kg: 500 mg IV TID) *and* Fosfomycin 5 g IV BID



- Figuur 5: Kang (2009)

Table 2. Diagnostic validity of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in differentiating pulmonary tuberculosis from bacterial community-acquired pneumonia according to the different value

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
CRP, mg/dL				
<5.0	50.0	89.3	71.4	76.9
<10.0	83.3	75.0	64.1	89.4
<12.5	90.0	58.9	54.0	91.7
<15.0	100.0	50.0	51.7	100.0
PCT, ng/mL				
<0.1	86.2	78.9	67.6	91.8
<0.25	93.1	59.6	54.0	94.4
<0.5	93.1	50.9	49.1	93.5
<1.0	100.0	31.6	42.6	100.0

Values are presented as percentages.

- Figuur 6: Model voorspellen bacteriëmie bij CAP (Kim, 2017)

Table 1
Prediction Model with Multivariable Analysis Results of Previous Study

Variables	OR (95% CI)	p-value	Coefficient	Score
sBP < 90 mmHg	2.54 (1.43–4.51)	0.001	0.93	3
HR > 125 beats/min	2.16 (1.26–3.72)	0.005	0.77	3
BT < 35°C or > 40°C	4.57 (1.04–19.9)	0.043	1.52	5
WBC count < 4 × 10^9 or > 12 × 10^9	1.63 (1.01–2.64)	0.044	0.49	2
Platelet count < 130 × 10^9/L	2.46 (1.46–4.12)	0.001	0.9	3
Albumin < 3.3 mg/dL	1.83 (1.08–3.09)	0.025	0.6	2
CRP > 17 mg/dL	2.82 (1.75–4.55)	<0.001	1.03	3

BT = body temperature; CRP = C-reactive protein; HR = heart rate; sBP = systolic blood pressure; WBC = white blood cell.

Table 5
Comparison of Diagnostic Values between Two Models in This External Validation Cohort

Type of model	Sensitivity	Specificity	PPV (%)	NPV (%)	LR(+)	LR(−)
Previous model*	0.68	0.81	9.54	98.87	3.59	0.39
Simplified model†	0.70	0.83	10.61	98.95	4.05	0.36
p-value	1.0‡	0.015‡	0.124§	0.608§	0.124‖	0.607‖

LR(+) = positive likelihood ratio; LR(-) = negative likelihood ratio; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value.
*Previous model using seven variables: systolic blood pressure < 90 mmHg, heart rate > 125 beats/min, body temperature < 35 or > 40°C, white blood cell < 4 × 10^9 or > 12 × 10^9 cells/L, platelets < 130 × 10^9 cells/L, albumin < 3.3 g/dL, CRP > 17 mg/dL.
†Simplified model using only three variables: platelets < 130 × 10^9 cells/L, albumin < 3.3 g/dL, CRP > 17 mg/dL.
‡Compared by McNemar test.
§Compared by relative predictive values.
‖Compared by regression models.

- Figuur 7: Predictiemodel bacteriëmie bij CAP (Washio, 2018)

Table 3 Accuracy of the diagnostic score according to the number of risk factors for bacteremia

Number of risk factors	Bacteremia	No Bacteremia	Sensitivity	Specificity
0	8 (17.4%)	174 (50.7%)	1.00	–
≥ 1	38 (82.6%)	169 (49.3%)	0.83	0.50
≥ 2	33 (71.7%)	75 (21.9%)	0.74	0.78
≥ 3	11 (23.9%)	9 (2.6%)	0.24	0.97
4	2 (4.3%)	0	0.043	1.00