Case report klinisch redeneren: Meningitis

Master-na-masterthesis

Karolien Dingenen, Universiteit Antwerpen

Promotor:
Prof. Dr. Samuel Coenen, Universiteit Antwerpen

Co-promotoren:
Dr. Werner Van Peer, Universiteit Antwerpen
Dr. Niels Adriaenssens PhD, Universiteit Antwerpen

Masterproef Huisartsgeneeskunde – Master of Family Medicine

Academiejaar: 2022-2025

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, wend 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.

INHOUDSTAFEL

1. DANKWOORD **4**
2. BEGRIPPENLIJST **5**
3. AFKORTINGENLIJST **7**
4. ACHTERGROND EN RATIONALE **8**
5. LITERATUURONDERZOEK **9**
5.1. Inleiding 9
5.2. Probleemstelling 11
5.3. Onderzoeksvraag 11
5.4. Methode 12
5.5. Resultaten 16
5.5.1. Ernst ontsteking en type verwekker 18
5.5.2. Predictoren in de afwezigheid van meningeale irritatietekens 20
5.6. Conclusie en discussie 21
6. CASE REPORT KLINISCH REDENEREN **22**
6.1. Casusbeschrijving 22
6.2. Casusuitwerking 24
6.2.1. Hypothesen genereren 24
6.2.2. Hypothesen aftasten 25
6.2.3. Beslissen tot hulpaanbord 29
6.3. Reflectie 30
7. LOK KLINISCH REDENEREN **31**
7.1. Context en verloop 31
7.2. Resultaten 31
7.2.1. Algemene vragenlijst 31
7.2.2. Voor- en nameting 31
7.2.3. Statistiek 34
7.3. Reflectie 36
7.3.1. Wat ging er goed? 36
7.3.2. Wat moet beter/anders naar een volgende LOK toe? 36
8. EINDCONCLUSIE **37**
9. REFERENTIES **38**
10. BIJLAGEN **40**

1. DANKWOORD

Allereerst wil ik Prof. Dr. Samuel Coenen, mijn promotor, hartelijk bedanken voor zijn waardevolle hulp bij het opstellen van het protocol en de literatuurstudie, voor de coördinatie en communicatie met de andere promotoren, studenten en het Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg (TvGG), en voor de steeds uitgebreide en snelle feedback. Kortom, voor de uitstekende begeleiding gedurende dit gehele project.

Daarnaast wil ik Dr. Werner Van Peer, mijn co-promotor, uitdrukkelijk bedanken voor zijn waardevolle hulp bij het uitwerken van de casus en zijn nauwe betrokkenheid bij de voorbereiding en uitvoering van de LOK-presentatie. Ook wil ik Dr. Niels Adriaenssens, mijn andere co-promotor, bedanken voor het meedenken en zijn bijdrage aan het vormgeven van dit project.

Verder ben ik het TvGG dankbaar voor de mogelijkheid om een artikel te publiceren op basis van dit type van masterthesis, alsook voor de begeleiding die we daarbij hebben ontvangen.

Mijn dank gaat ook uit naar de andere studenten van de Universiteit Antwerpen en de studenten en promotoren van de andere universiteiten die ook aan dit type thesis werkten, voor de fijne samenwerking en voor hun bijdrage aan de vormgeving van dit project.

Ten slotte wil ik mijn ouders, vrienden en partner bedanken voor hun voortdurende steun tijdens het schrijven van deze thesis.

2. BEGRIPPENLIJST

Zoals omschreven door Jef Van den Ende in zijn boek "Klinisch redeneren: van model naar competentie" (1).

Aantonende kracht (AK)
Mate waarmee een argument de kans op een bepaalde ziekte doet toenemen.

Aantoner
Argument dat de kans op een bepaalde ziekte doet toenemen.

Argument
Elke vorm van informatie: klachten, symptomen, risicofactoren, bevindingen uit het klinisch technisch onderzoek...

Binnencirkel
Een set van werkhypothesen die het probleem van de patiënt kunnen verklaren, bovendien ernstig zijn en waarvoor een – meer dan symptomatische – behandeling bestaat.

Buitencirkel
Een set van werkhypothesen die minder ernstig zijn of waarvoor geen behandeling beschikbaar is.

Centraal aandachtspunt
Een niet-pluisgegeven samen met geslacht en leeftijd, van waaruit het zoeken naar hypothesen start.

Diagnostisch diagram
Grafische voorstelling van de toename/afname van de waarschijnlijkheid van de ziekte door de opeenvolgende argumenten.

Diagnostisch landschap
Grafische voorstelling van twee cirkels werkhypothesen als verklaring voor een centraal aandachtspunt.

Drempel (actiedrempel)
Kans op ziekte waarbij twee keuzes even verantwoord zijn.

Gouden standaard
Een referentietest die een ziekte het best aantoont en uitsluit.

Hypotheseaftasting
Het toetsen van werkhypothesen als mogelijke verklaring voor het medisch probleem van een patiënt aan de hand van argumenten.

Klinisch vermoeden
Waarschijnlijkheid van een bepaalde hypothese vertrekkend van een wachtkamerkans (voorkans) en evoluerend naar een hogere of lagere waarde in functie van de gebruikte argumenten (nakans).

Nakans
De kans op ziekte nadat een argument in rekening werd gebracht.

Nauwkeurigheid (van een argument)
Mate waarin de informatie die wordt gebruikt om een klinische beslissing te ondersteunen, betrouwbaar en geldig is.

Negatieve likelihoodratio (LR-)
Een getal dat aangeeft hoeveel de kans (in odds) op een gegeven ziekte afneemt onder invloed van een argument (= proportie vals negatieven/terecht negatieven).

Niet-pluisgegeven
Een bevinding die een potentiële bedreiging voor een patiënt inhoudt, die verwijst naar één of meerdere ernstige pathologieën.

Odds
De verhouding van kansen voor op kansen tegen: een odds van 20 tegen 80 betekent een waarschijnlijkheid van 20% (20/20+80).

Patroonherkenning
Patroonherkenning is het kunnen onderscheiden van een patroon in ruwe, ongezuiverde gegevens. In de geneeskunde is dit een diagnostische strategie waarbij een casus 'snel' (dat wil zeggen: zonder redeneren) en 'op zicht' (dat wil zeggen: perceptueel) wordt ondergebracht in een bepaalde klasse van gekende ziektepatronen. Dit categoriseren verloopt via het 'matchen' van casusgegevens met concrete voorbeelden of abstracte prototypes opgeslagen in het geheugen van de arts.

Positieve likelihoodratio (LR+)
Een getal dat aangeeft hoeveel de kans (in odds) op een gegeven ziekte toeneemt onder invloed van een argument (= proportie terecht positieven/vals positieven).

Prevalentie
Het aantal bestaande gevallen van een bepaalde aandoening per 1.000 (of per 100.000) mensen in de gehele populatie op een bepaald moment.

Sensitiviteit
De frequentie waarmee een test positief is bij patiënten die volgens de gouden standaard (referentietest) aan de bewuste ziekte lijden.

Specificiteit
De frequentie waarmee een test negatief uitvalt in de groep personen zonder de bewuste ziekte.

Tekenscore
Semikwantitatieve waarde toegekend aan een argument via een teken.

Theorema van Bayes
De notie dat de kans op een bepaalde aandoening bij nieuwe informatie afhankelijk is van de kans op die aandoening in de geselecteerde populatie en van de testkenmerken van de binnenkomende informatie (sensitiviteit en specificiteit).

Uitsluitende kracht (UK)
Mate waarmee een argument de kans op een bepaalde ziekte doet afnemen.

Uitsluiter
Argument dat de kans op een bepaalde ziekte doet afnemen.

Voorkans
De kans op ziekte voor een argument in rekening wordt gebracht.

Waakvlamdiagnose
Zeldzame ernstige én behandelbare ziekte die regelmatig in het geheugen actief gehouden moet worden.

Wachtkamerkans
De kans die een patiënt op een aandoening heeft nadat hij/zij over de drempel van de praktijk is gestapt, maar vooraleer hij/zij bij de dokter binnengaat.

Werkhypothesen
(Empirisch) getoetste ziektebeelden die de medische probleemsituatie van patiënten mogelijk helpen verklaren.

3. AFKORTINGENLIJST

AK = aantonende kracht
BI = betrouwbaarheidsinterval
CARE= case report
CI = confidence interval
CO = koolmonoxide
COVID = coronavirus disease
CRP = C-reactief proteïne
CSV = cerebrospinal vocht
CT-scan = computertomografiescan
dL = deciliter
HAIO = huisarts in opleiding
H. influenzae = *Haemophilus influenzae*
ICE = ideas, concerns, expectations
INTEGO = integrated computer network
KU Leuven = Katholieke Universiteit Leuven
LOK = lokale kwaliteitsgroep
LR+ = positieve likelihoodratio
LR- = negatieve likelihoodratio
MeSH = medical subject heading
MRI = magnetische resonantie imaging
N. meningitidis = Neisseria meningitidis
NPV = negatief predictieve waarde
PCR = polymerase chain reaction
PICO = patient, intervention, control, outcome
PPV = positief predictieve waarde
RR = relatief risico
P-waarde = probability value
SD = standaarddeviatie
S. pneumoniae = Streptococcus pneumoniae
TvGG = Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg
UGent = Universiteit Gent
UAntwerpen = Universiteit Antwerpen
UK = uitsluitende kracht
µL = microliter
VUB = Vrije Universiteit Brussel

4. ACHTERGROND EN RATIONALE

Klinisch redeneren is een belangrijke tool bij het oplossen van complexe differentiaal diagnostische problemen. Jammer genoeg wordt het nut hiervan nog al te vaak onderschat en wordt het moderne klinisch redeneren ("besliskunde"), zoals beschreven door Jef Van den Ende et al. (2), nog te weinig gebruikt in de dagelijkse praktijk. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat dit type klinisch redeneren pas recent werd toegevoegd aan het curriculum waardoor minder jonge artsen hier tijdens de opleiding nooit kennis mee gemaakt hebben. Jongere artsen hebben dit wel, maar lijken deze manier van denken doorheen de jaren te verleren door een gebrek aan opfrissingsmogelijkheden.

In 2021 besloot het Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg (TvGG) daarom dat er meer moest gebeuren om de principes van het klinisch redeneren onder de aandacht te brengen, waarna er een oproep werd gelanceerd aan artsen, opleiders en studenten om uitgewerkte casussen in te dienen voor publicatie. De bedoeling was om zo regelmatig casussen klinisch redeneren te publiceren in het TvGG en op deze manier de principes van het klinisch redeneren in de dagelijkse praktijk levendig te houden. Jammer genoeg werd hier weinig gehoor aan gegeven, waarna het nieuwe type master-na-masterthesis, "Case report klinisch redeneren", in het leven werd geroepen. Van de MaNaMa studenten huisartsgeneeskunde die startten in het Academiejaar 2022-2023 zijn 16 studenten (in Leuven, Antwerpen en Gent) gestart in een pilootproject met dit type thesis. Alle studenten werden interuniversitair begeleid en volgden dezelfde methodologie.

Alle thesissen van dit nieuwe type hadden dezelfde drie hoofddoelen. Het primaire doel was om als ambassadeur van het klinisch redeneren een casus besliskundig uit te werken en het resultaat hiervan te publiceren onder de vorm van een artikel in het TvGG. Het tweede doel was het uitvoeren van een literatuuronderzoek naar een onderzoeksvraag die relevant was voor de uitwerking van de casus, en de bevindingen hiervan te verwerken in het artikel. Het derde doel bestond uit het organiseren van een LOK-bijeenkomst (Lokale Kwaliteitsgroep) rond het onderwerp klinisch redeneren waarin de principes van het klinisch redeneren werden toegelicht en ingeoefend. Een bijkomend doel van deze LOK-bijeenkomst was om te peilen naar het klinisch redeneervermogen van de deelnemende huisartsen voor én na de LOK-bijeenkomst door middel van een self-efficacy vragenlijst. Self-efficacy werd hierbij gedefinieerd als het geloof van een individu in zijn vermogen om te handelen op de manier die nodig is om specifieke doelen te bereiken (3).

Elke huisarts in opleiding (HAIO) die koos voor dit soort masterthesis huisartsgeneeskunde werkte zelfstandig aan een eigen casus en organiseerde een eigen LOK-bijeenkomst. De casus betreft een patiënt die de student tijdens zijn/haar HAIO-jaren ontmoette en waarbij zich een relevante onderzoeksvraag met betrekking tot het klinisch redeneren voordeed.

De casus die centraal staat in mijn thesis betreft een patiënt met hoofdpijn, die werd gediagnosticeerd met meningitis. Het eerste deel van de thesis bespreekt het literatuuronderzoek naar de kracht van de argumenten uit anamnese en klinisch onderzoek voor meningitis. In het tweede deel wordt de casus gepresenteerd en uitgewerkt volgens de principes van het klinisch redeneren. Het derde deel bevat een reflectieverslag van de LOK-bijeenkomst.

5. LITERATUURONDERZOEK

5.1. INLEIDING

Definitie

Meningitis is een ontstekingsziekte van de leptomeningen, de weefsels rondom de hersenen en het ruggenmerg. De ontsteking wordt gekenmerkt door een stijging van het aantal witte bloedcellen (pleiocytose) in het cerebrospinaalvocht (CSV) (4).

Etiologie

Meningitis kan bacterieel of “aseptisch” zijn. Aseptische meningitis wordt gekenmerkt door een negatieve gramkleuring en kweek van het cerebrospinaalvocht, waarbij virussen de grootste oorzakelijke groep vormen. In tegenstelling tot virale meningitis, kent bacteriële meningitis een belangrijke mortaliteit en morbiditeit (4-8). De meest voorkomende bacteriële verwekkers van meningitis zijn *Streptococcus pneumoniae* (72%), *Neisseria meningitidis* (11%), *Listeria monocytogenes* (5%) en *Haemophilus influenzae* (3%) (6). De meest voorkomende virale verwekkers zijn Enterovirussen (39%), Herpes Simplex virus type 2 (16%) en Varicella-Zoster virus (15%) (7, 9). Hoewel virussen en bacteriën de voornaamste verwekkers van meningitis zijn, kunnen ook andere pathogenen, zoals tuberculose en schimmels, evenals niet-infectieuze pathologieën, meningitis veroorzaken (4).

Incidentie

Door het routinematig vaccineren van kinderen met geconjugeerde vaccins tegen de meest voorkomende bacteriële verwekkers van meningitis, is de incidentie van bacteriële meningitis de laatste jaren aanzienlijk gedaald. In de cohortstudie van Bijlsma et al. waarbij 1412 volwassen Nederlanders met community-acquired bacteriële meningitis werden geïncludeerd, daalde de incidentie van 1,72 per 100.000 volwassenen per jaar in 2007 naar een incidentie van 0.94 per 100.000 per jaar in 2014 (6). Als gevolg van de afname van bacteriële meningitiden, is het relatieve aandeel virale meningitiden toegenomen, waardoor virale meningitis in de meeste landen nu de meest voorkomende vorm van meningitis is geworden. De incidentie van virale meningitis wordt geschat tussen 0.26 en 17 gevallen per 100.000 (7).

Symptomen en tekenen

De klassieke triade van bacteriële meningitis bestaat uit koorts, een verminderde mentale status en nekstijfheid. Andere veelvoorkomende symptomen zijn hoofdpijn, nausea, braken en focale neurologische uitval. Naast nekstijfheid kunnen patiënten met meningitis ook andere tekenen van meningeale prikkeling vertonen, waarvan een positieve Jolt accentuation test, een positieve test van Brudzinski of een positieve test van Kernig de belangrijkste zijn (4, 5, 10). In tabel 1 zijn de diverse meningeale prikkelingstesten, inclusief hun uitvoering en interpretatie, samengevat.

Tabel 1: Overzicht meningeale prikkelingstesten [5, 10]

Test	**Uitvoering**	**Positieve test**
Nekstijfheid	Cervicale flexie (kin op sternum) in ruglig	Weerstand bij flexie
Jolt accentuation test	Horizontale hoofdrotatie aan een frequentie van 2-3 rotaties/seconde in rechtopzittende positie	Verergering van de vooraf bestaande hoofdpijn
Test van Brudzinski	Cervicale flexie (kin op sternum) in ruglig	Flexie van de heupen en knieën
Test van Kernig	Knie-extensie bij maximale heup- en knieflexie in ruglig	Weerstand bij extensie van de knie of pijn in de lage rug of dijen

Diagnose

De definitieve diagnose van meningitis wordt gesteld door middel van een lumbaalpunctie, waarbij het cerebrospinaal vocht wordt onderzocht op pleiocytose en op mogelijke verwekkers. Deze procedure is potentieel pijnlijk en niet zonder risico's. Enkele mogelijke complicaties zijn postpunctiehoofdpijn, spinaal hematoom, infectie en hersenherniatie. Bij patiënten met rode vlaggen die kunnen wijzen op ruimte-innemende processen, zoals verminderd bewustzijn, moet een lumbaalpunctie daarom worden voorafgegaan door een craniale computertomografiescan (CT-scan) om herniatie te voorspellen en te voorkomen (10-12).

In tegenstelling tot een lumbaalpunctie, zijn laboratoriumtesten van beperkte waarde voor het diagnosticeren van meningitis. Een virale meningitis verloopt namelijk regelmatig zonder stijging van het C-reactief proteïne (CRP) (13). Wel kan een CRP-bepaling helpen differentiëren tussen een bacteriële en virale meningitis aangezien het CRP typisch hoger is bij een bacteriële meningitis dan bij een virale meningitis. Aangezien er echter ook bacteriële meningitiden voorkomen zonder CRP-stijging, en de diagnose dus gemist zou kunnen worden wanneer men zich louter en alleen baseert op het CRP, is er geen indicatie om CRP bij iedereen te testen (14, 15).

Behandeling

Bij bacteriële meningitis is het van vitaal belang zo snel mogelijk te starten met antibiotherapie. Elke vorm van onbehandelde of zeer laat behandelde bacteriële meningitis verloopt vrijwel uniform fataal. Het vroegtijdig diagnosticeren van bacteriële meningitis is dan ook cruciaal om tijdig levensreddende behandelingen te kunnen starten en de mortaliteit en morbiditeit van bacteriële meningitis te verminderen (4).

In tegenstelling tot de levensreddende rol van antibiotica bij bacteriële meningitis, is de behandeling van virale meningitis voornamelijk ondersteunend. Er bestaat echter veel discussie over de specifieke inhoud van deze ondersteunende behandeling. Op basis van bevindingen uit verschillende studies, waaronder die van Brouwer et al. en de Gans et al., waaruit bleek dat aanvullende behandeling met dexamethason de mortaliteit en morbiditeit verminderde, wordt tegenwoordig vrijwel standaard dexamethason als aanvullende behandeling toegediend bij zowel bacteriële als virale meningitis (16, 17). Ondanks deze trend blijft er echter veel onenigheid over het specifieke toegevoegde effect van dexamethason in de literatuur (11). Ook het gebruik van antivirale middelen staat der discussie. Hoewel antivirale middelen vrijwel altijd worden toegediend bij herpesmeningitis, is geen significant voordeel aangetoond van hun gebruik. Enkel bij immuungecompromitteerde patiënten is aangetoond dat het ontbreken of vertraagd starten van antivirale behandeling gekoppeld is aan meer complicaties (9).

Hoewel virale meningitis typisch subacuter verloopt dan bacteriële meningitis en er bij virale meningitis in de regel geen bewustzijnsvermindering optreedt, kan het in de initiële fase erg moeilijk zijn om virale meningitis met zekerheid te onderscheiden van bacteriële meningitis. Hierdoor wordt een groot deel van de patiënten met virale meningitis aanvankelijk ook (nodeloos) met antibiotica behandeld (8). Ook bij patiënten waarbij een lumbaalpunctie voorafgegaan wordt door een CT-scan, wordt uit voorzorg aanbevolen om bloedkweken af te nemen en te starten met antibiotica- en corticotherapie voordat de CT-scan wordt uitgevoerd. Als uit de lumbaalpunctie geen pleiocytose blijkt, of als er sprake is van een cultuurnegatieve meningitis, wordt de antibiotische therapie vervolgens stopgezet (11).

Prognose

De prognose van bacteriële meningitis is de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd door nieuwe behandelmogelijkheden. In het pre-antibiotische tijdperk was meningitis veroorzaakt door *S. pneumoniae* en *H. influenzae* vrijwel altijd fataal. Met de introductie van antibiotica daalde de mortaliteit bij infecties door *H. influenzae* en *N. meningitidis* tot minder dan 10%, en die van *S. pneumoniae* tot 30% (18).

Ondanks de effectiviteit van de huidige behandelingen, blijft bacteriële meningitis een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Bacteriële meningitis behoort tot de 10 meest voorkomende infectieuze doodsoorzaken en doodt naar schatting jaarlijks 135.000 mensen wereldwijd (5). Er wordt geschat dat ongeveer een kwart van de volwassenen met bacteriële meningitis overlijdt en dat nog eens een kwart van de overlevenden tijdelijke of permanente neurologische morbiditeit ontwikkelt (19, 20). In de cohortstudie van Bijlsma et al. bedroeg de mortaliteit 17%. In 38% van de gevallen was er een ongunstige uitkomst, gedefinieerd als een Glasgow Outcome Scale score tussen 1 en 4. Hierbij was 1 = sterfte, 2 = vegetatieve status, 3 = ernstige beperking, 4 = matige beperking en 5 = milde of geen beperking. Predictoren voor een ongunstige uitkomst waren hogere leeftijd, aanwezigheid van otitis, sinusitis of pneumonie, immuuncompromitteit, afwezigheid van rash, alcoholisme, tachycardie, lagere Glasgow Coma Scale, craniale zenuwuitval, <1000 leukocyten/µL cerebrospinaal vocht, positieve bloedkweek en hoog serum-CRP (6, 11). Merk op dat de eerste factoren uit dit rijtje ook predictief zijn voor pneumokokkeninfectie (11).

In tegenstelling tot bacteriële meningitis, is virale meningitis over het algemeen een zelflimiterende aandoening met een gunstige prognose (7, 9). In de cohortstudie van Petersen et al. waarbij 1066 episodes van virale meningitis werden geïncludeerd, was de mortaliteit 0%, had 20% een ongunstige uitkomst (Glasgow Outcome Scale score 1-4) 30 dagen na ontslag en nog maar 6% een ongunstige uitkomst 180 dagen na ontslag. Bovendien had slechts 0.3% een Glasgow Outcome Scale score < 4. Vrouwen hadden een licht verhoogde kans op een ongunstige uitkomst (RR = 1.34, 95% BI = 1.03-1.75). De uitkomst was vergelijkbaar voor de verschillende virussen (9).

5.2. PROBLEEMSTELLING

Het is inmiddels duidelijk dat bacteriële meningitis een ernstige diagnose is die absoluut niet gemist mag worden, zodat er tijdig gestart kan worden met levensreddende antibiotherapie. Virale meningitis heeft een veel lagere morbiditeit en mortaliteit, is meestal zelflimiterend, maar is moeilijk te onderscheiden van bacteriële meningitis in de vroege stadia. Hiertegenover staat het feit dat een lumbaalpunctie, het definitieve diagnostische (en differentiërende) onderzoek voor meningitis, een invasieve procedure met risico's is, die alleen moet worden uitgevoerd bij patiënten met een gegronde klinische verdenking op meningitis. Al decennialang gebruiken clinici testen voor meningeale prikkeling om meningitis klinisch te voorspellen en te bepalen of een lumbaalpunctie nodig is of niet (5). Echter, veel van wat verondersteld wordt voorspellend te zijn voor meningitis, stoelt op data uit meningokokkenepidemieën vóór de ontdekking van antibiotica, de opkomst van vaccinaties en de ontwikkeling van volksgezondheidsmaatregelen (12). Het is echter van groot belang dat clinici weten welke symptomen en tekenen in de huidige omstandigheden nauwkeurig genoeg zijn om meningitis uit te sluiten en zo een lumbaalpunctie overbodig te maken. Daarom probeerden we op basis van recenter diagnostisch onderzoek de diagnostische waarde van deze testen te kwantificeren door middel van een uitgebreid en diepgaand literatuuronderzoek.

5.3. ONDERZOEKSVRAAG

Onderzoeksvraag:
Wat is de waarde van argumenten uit anamnese en klinisch onderzoek voor het diagnosticeren van een virale of bacteriële meningitis bij immuuncompetente volwassenen met het vermoeden van meningitis, waarbij lumbaalpunctie als referentietest wordt gebruikt?

PICO:
Patient: immuuncompetente volwassenen met het vermoeden van meningitis
Intervention: aanwezigheid van argumenten uit anamnese en klinisch onderzoek
Control: afwezigheid van argumenten uit anamnese en klinisch onderzoek
Outcome: virale of bacteriële meningitis gediagnosticeerd door middel van lumbaalpunctie

In een ideale situatie hadden we de patiëntenpopulatie afgebakend tot patiënten uit de eerste lijn. Een literatuuronderzoek louter op basis van data uit de eerste lijn zou echter niet mogelijk zijn gezien de lage incidentie van meningitis in de eerste lijn. Daarnaast kozen we er bewust voor zowel virale als bacteriële meningitiden op te nemen in de onderzoeksvraag omdat het juist interessant zou zijn verschillen in klinische presentatie afhankelijk van de verwekker te capteren. Tuberculeuze en fungale (cryptokokkose en coccidiose) meningitiden sloten we wel uit omdat deze meningitiden voornamelijk voorkomen bij immuungecompromitteerde patiënten. Dit zou ons te ver leiden en is minder relevant voor de eerste lijn.

5.4. METHODE

Er werden verschillende zoekopdrachten uitgevoerd op 20/05/2023 via Pubmed, Cochrane Library en Cebam Digital Library for Health. Hieronder wordt het proces beschreven waarin gezocht werd naar de meest geschikte zoekterm. De vetgedrukte delen stellen telkens de wijzigingen die werden aangebracht in de nieuwe zoekterm voor.

PubMed

1. Eerst werd er een zoekopdracht uitgevoerd aan de hand van medical subject headings (MeSH-termen). Een eerste search aan de hand van de MeSH-termen “Neurological Manifestations” en “Meningitis” leverde te veel resultaten op (5964 resultaten). De enige specifiekere MeSH-term onder “Neurological Manifestations” die eventueel in aanmerking kwam, was “Meningism”. Echter, meningisme is per definitie een aandoening die wordt gekenmerkt door nekstijfheid, hoofdpijn en andere symptomen die wijzen op meningeale irritatie zonder dat er sprake is van een echte ontsteking van de meningen (= pseudomeningitis). Een search aan de hand van deze MeSH-termen leverde dan ook voornamelijk artikelen op die niet geschikt waren voor deze onderzoeksvraag. Hierna werd er besloten over te schakelen op een zoekstrategie aan de hand van vrije tekstwoorden.

2. ((meningeal[Title]) OR (clinical[Title]) OR (physical[Title])) AND ((signs[Title]) OR (features[Title]) OR (examination[Title]) OR (symptoms[Title])) AND (meningitis [Title]). Deze zoekterm leverde 188 resultaten op, waarvan veel resultaten betrekking hadden op kinderen of op tuberculeuze of fungale meningitiden.

3. ((meningeal[Title]) OR (clinical[Title]) OR (physical[Title])) AND ((signs[Title]) OR (features[Title]) OR (examination[Title]) OR (symptoms[Title])) AND (meningitis[Title]) **NOT ((child*[Title]) OR (tuberculous[Title]) OR (cryptococcal[Title]) OR (cocci*[Title]))**. Deze zoekterm leverde 111 resultaten, waaronder heel wat oude artikelen.

4. ((meningeal[Title]) OR (clinical[Title]) OR (physical[Title])) AND ((signs[Title]) OR (features[Title]) OR (examination[Title]) OR (symptoms[Title])) AND (meningitis[Title]) NOT ((child*[Title]) OR (tuberculous[Title]) OR (cryptococcal[Title]) OR (cocci*[Title])) **Filters: from 1995 – 2023**. Deze zoekterm leverde 76 resultaten op, maar niet van elk artikel was de volledige tekst beschikbaar.

5. ((meningeal[Title]) OR (clinical[Title]) OR (physical[Title])) AND ((signs[Title]) OR (features[Title]) OR (examination[Title]) OR (symptoms[Title])) AND (meningitis[Title]) NOT ((child*[Title]) OR (tuberculous[Title]) OR (cryptococcal[Title]) OR (cocci*[Title])) **Filters: Full text**, from 1995 – 2023. Deze zoekterm leverde 68 resultaten op, waarvan een aanzienlijk aantal echter een laag bewijsniveau had.

6. ((meningeal[Title]) OR (clinical[Title]) OR (physical[Title])) AND ((signs[Title]) OR (features[Title]) OR (examination[Title]) OR (symptoms[Title])) AND (meningitis[Title]) NOT ((child*[Title]) OR (tuberculous[Title]) OR (cryptococcal[Title]) OR (cocci*[Title])) Filters: Full text, from 1995 – 2023, **Guideline, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review**. Deze zoekterm leverde 12 resultaten op, maar voornamelijk artikelen die minder relevant waren voor de onderzoeksvraag, waardoor er geconcludeerd werd dat er mogelijk te streng gefilterd was en er werd teruggegrepen naar de vorige zoekterm.

Cochrane Library

1. (meningitis):ti AND (signs OR features OR examination):ti.
   Deze zoekterm leverde 0 resultaten op.

2. (meningitis):ti,**ab,kw** AND (signs OR features OR examination):ti,ab,kw.
   Deze zoekterm leverde 17 resultaten op.

ti: titel
ab: abstract
kw: keywords

Cebam Digital Library for Health

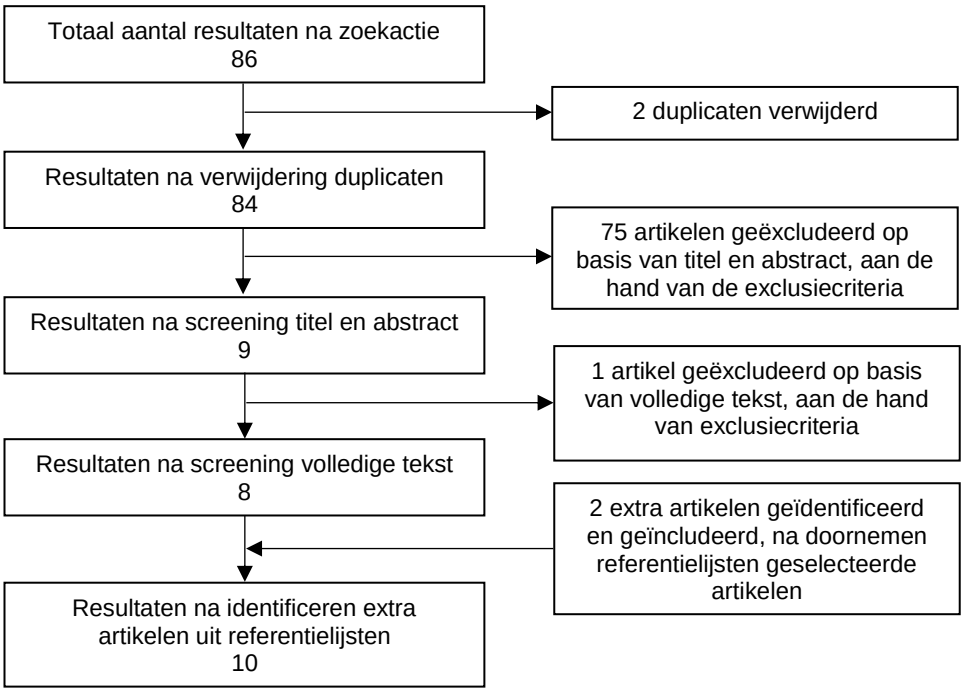
De zoekterm “Meningitis” leverde 51 resultaten op. Omdat het niet mogelijk was een geavanceerde zoekterm in te geven in de Cebam-zoekmachine, was er eigenlijk maar één zoekresultaat dat relevant was voor de onderzoeksvraag.

Er werd besloten aan de slag te gaan met de 68 artikelen van PubMed, de 17 resultaten van Cochrane Library en het ene artikel van Cebam. Er werden twee duplicaten geïdentificeerd en verwijderd, waardoor het totale aantal artikelen werd teruggebracht tot 84. Vervolgens werden de overgebleven artikelen gescreend op basis van titel en/of abstract, met behulp van de in- en exclusiecriteria beschreven in tabel 2. Na toepassing van deze criteria bleven er nog 9 resultaten over, alle afkomstig van PubMed. De overige artikelen werden voornamelijk uitgesloten vanwege niet-overeenkomende populaties ("infants", "neonates", Afrikaanse bevolkingsgroepen, postoperatieve meningitis, immuungecompromitteerden...), studietype (zoals case reports/series), taal (zoals Chinese studies) of relevantie.

Tabel 2: Inclusie- en exclusiecriteria

	Inclusiecriteria	**Exclusiecriteria**
Populatie	Immuuncompetente volwassen	Immuungecompromitteerde volwassenen, kinderen, andere
Indextest	Anamnese en/of klinisch onderzoek	Andere
Referentietest	Lumbaalpunctie	Andere
Diagnose	Virale of bacteriële meningitis	Tuberculeuze of fungale meningitis, encefalitis, andere
Studietype	Richtlijn, systematische review meta-analyse, experimentele studie, observationele studie	Case report, case series
Taal	Engels, Frans, Nederlands	Andere
Relevantie	Relevante artikelen	Niet-relevante artikelen

Van de 9 artikelen die na selectie op basis van titel en/of abstract in aanmerking kwamen voor inclusie, werden uiteindelijk 8 artikelen definitief opgenomen in de literatuurstudie na het volledig doornemen van de artikelen. Daarna werden nog 2 extra artikelen geïdentificeerd door de referentielijsten van deze artikelen door te nemen. Het proces dat heeft geleid tot deze specifieke artikelenselectie wordt geïllustreerd in figuur 1.



Figuur 1: Overzicht selectieproces artikelen

De kwaliteit van de artikelen werd geëvalueerd door zorgvuldig de methodesectie en discussiesectie van de verschillende artikelen door te nemen en potentiële biasrisico's te identificeren (21). Belangrijke gegevens die uit de artikelen werden gehaald, omvatten de auteurs, titel, studietype, publicatiejaar, studielocatie, gemiddelde leeftijd, totaal aantal patiënten, aantal patiënten met of zonder meningitis, type meningitis en resultaten. Voor meta-analyses werd ook nagekeken welk type studies geïncludeerd werden.

De uiteindelijke lijst van de 10 geïncludeerde artikelen, die werden gebruikt om een antwoord te formuleren op de onderzoeksvraag, is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Overzicht geïncludeerde artikelen en hun belangrijkste kenmerken

Auteur	**Type studie**	**Jaar**	**Locatie**	**Minimum leeftijd**	**Totaal aantal patiënten (meningitis +/meningitis -)**	**Soort meningitis**	**Titel**
Akaishi T. et al. (22)	Meta-analyse 9 studies	2019	Internationaal	/	1815 (599/1216)	Divers	Sensitivity and specificity of meningeal signs in patients with meningitis.
Attia J. et al. (10)	Meta-analyse 10 studies	1999	Internationaal	/	845 (845/0)	Divers	The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis?
Iguchi M. et al. (23)	Meta-analyse 9 studies	2020	Internationaal	13 jaar	1161 (444/717)	Divers	Diagnostic test accuracy of jolt accentuation for headache in acute meningitis in the emergency setting.
Bijlsma et al. (6)	Prospectieve cohortstudie	2016	Nederland	16 jaar	1412 (1412/0)	Bacterieel	Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study.
Fellner A. et al. (13)	Prospectieve cohortstudie	2020	Israël	18 jaar	338 (153/185)	Divers	Meningitis without meningeal irritation signs: What are the alerting clinical markers?
Nakao J.H. et al. (12)	Prospectieve cohortstudie	2014	Amerika	18 jaar	230 (47/183)	Divers	Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults.
Petersen P.T. et al. (9)	Prospectieve cohortstudie	2023	Denemarken	12 jaar	1066 (1066/0)	Viraal	Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis.
Thomas et al. (24)	Prospectieve cohortstudie	2002	Amerika	16 jaar	297 (80/217)	Divers	The Diagnostic Accuracy of Kernig's Sign, Brudzinski's Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis.
Van de Beek D. et al.	Prospectieve cohortstudie	2004	Nederland	16 jaar	696 (696/0)	Bacterieel	Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis.
Waghdhare S. et al. (5)	Prospectieve cross-sectionele studie	2010	India	12 jaar	190 (99/91)	Divers	Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study.

De geïncludeerde studies rapporteerden hun resultaten op verschillende manieren, wat resulteerde in niet-uniforme en niet-vergelijkbare resultaten. Voorbeelden van variaties tussen de studies zijn onder andere het al dan niet berekenen van een betrouwbaarheidsinterval (BI), het gebruik van verschillende BIs (bijv. 95%BI versus 99%BI), het al dan niet berekenen van LR, en uiteenlopende afrondingsmethoden. Daarom werd voor deze thesis gekozen om, waar mogelijk, de resultaten te herberekenen op basis van de gepubliceerde ruwe gegevens uit de artikelen via de toepassing beschikbaar via deze website: https://www2.ccrb.cuhk.edu.hk/stat/confidence%20interval/Diagnostic%20Statistic.htm. Waar mogelijk werden ontbrekende resultaten zoals BIs en LR's ook berekend. Er werd altijd gekozen voor een 95%BI, 1 decimaal cijfer voor de weergave van percentages en 2 decimale cijfers voor LR's. De decimalen werden volgens de geldende regels afgerond. Dit zorgt voor een uniforme rapportage en maakt een vergelijking tussen de verschillende studies mogelijk. De herberekende cijfers worden in *cursief* weergegeven. Wanneer originele data niet beschikbaar waren en herberekening dus niet mogelijk was, werden de resultaten en afrondingsmethodes behouden zoals respectievelijk gepubliceerd en gehanteerd in het artikel en desnoods weergeven met minder decimale cijfers dan voor de herberekende resultaten.

5.5. RESULTATEN

Hieronder volgt een overzicht van de verschillende studies die tussen 1999 en 2023 de nauwkeurigheid hebben onderzocht van klassieke symptomen en meningeale prikkelingstesten voor het vaststellen of uitsluiten van de diagnose meningitis.

In 1999 publiceerden **Attia et al.** een meta-analyse waarin zij 10 studies opnamen die de nauwkeurigheid van klinisch onderzoek voor de diagnose van meningitis onderzochten. Deze studies omvatten in totaal 824 patiënten met meningitis, waarbij zowel virale als bacteriële oorzaken werden onderzocht. De review richtte zich op studies die breed toepasbaar waren, en sloot daarom metastatische meningitis en meningitis veroorzaakt door specifieke pathogenen zoals *Listeria meningitidis* of *Mycobacterium tuberculosis* uit. Ook studies die hoofdzakelijk of uitsluitend kinderen of immuungecompromitteerde patiënten bestudeerden, werden niet opgenomen. De diagnose werd gesteld aan de hand van een referentietest zoals een lumbaalpunctie of een autopsie. In deze studie was de gepoolde sensitiviteit voor hoofdpijn 50% (95% BI = 32-68), voor nekstijfheid 70% (58-82), voor koorts 85% (78-91), voor een verminderde mentale status 67% (52-82), voor nausea en braken 30% (22-38) en voor focale neurologische uitval 23% (15-31). De gepoolde sensitiviteit voor de klassieke triade van koorts, nekstijfheid en een verminderde mentale status in deze studie was 46% (22-69) (10). Zowel de individuele symptomen als de klassieke triade hadden dus een lage sensitiviteit in deze studie. Attia et al. merkten echter wel op dat maar liefst 99-100% van de patiënten met meningitis minstens 1 symptoom van de klassieke triade vertoonde. Attia et al. concludeerden dan ook dat de diagnose van meningitis veilig kan worden uitgesloten bij volwassen patiënten zonder een van de volgende symptomen: koorts, nekstijfheid of verandering in mentale status. De belangrijkste beperking die deze studies gemeen hadden, was het gebrek aan controlegroepen, waardoor er alleen gegevens over de sensitiviteit beschikbaar waren. Bovendien is er een mogelijkheid dat de gerapporteerde sensitiviteiten overschattingen zijn, omdat degenen die het klinisch onderzoek uitvoerden mogelijk al op de hoogte waren van de resultaten van de lumbaalpunctie en hierdoor beïnvloed werden (10).

In de meta-analyse van **Akaishi et al.** uit 2019 werden 9 studies opgenomen die de nauwkeurigheid van de verschillende meningeale prikkelingtesten onderzochten. Geen enkele studie sloot specifieke verwekkers uit, en het merendeel van de onderzoeken werd uitgevoerd in Iran, Japan of Amerika, niet in Europa. Het was niet duidelijk beschreven of er specifieke voorwaarden waren vastgesteld voor de gebruikte referentietest en wat de leeftijden waren van de geïncludeerde patiënten. In totaal werden 599 patiënten met meningitis en 1216 patiënten zonder meningitis geïncludeerd (22). De herberekende sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- met hun 95% BIs, op basis van de gepoolde gegevens van de door Akaishi et al. gepubliceerde resultaten van de 9 studies in hun meta-analyse voor nekstijfheid, de Jolt accentuation test, de test van Brudzinski en de test van Kernig worden weergegeven in tabel 4. De door Akaishi et al. gepubliceerde ruwe gegevens van de 9 studies, evenals de door hen berekende resultaten in hun meta-analyse, zijn opgenomen in bijlage 1 van deze thesis (22).

Tabel 4: Overzicht resultaten Akaishi et al. [22]

Argument	**Sensitiviteit (95% BI)**	**Specificiteit (95% BI)**	**LR+ (95% BI)**	**LR- (95% BI)**
Nekstijfheid	*46.1% (41.8-50.4)*	*71.3% (68.5-74.1)*	*1.60 (1.40-1.83)*	*0.76 (0.69-0.83)*
Jolt accentuation test	*52.4% (47.7-57.1)*	*71.1% (67.8-74.4)*	*1.81 (1.57-2.10)*	*0.67 (0.60-0.75)*
Test van Brudzinski	*27.5% (22.9-32.0)*	*88.8% (86.5-91.0)*	*2.44 (1.88-3.17)*	*0.82 (0.76-0.87)*
Test van Kernig	*22.9% (19.1-26.8)*	*91.2% (89.3-93.1)*	*2.61 (1.99-3.71)*	*0.84 (0.80-0.89)*

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

In deze studie hadden nekstijfheid en de Jolt accentuation een opvallend hogere sensitiviteit dan de testen van Brudzinski en Kernig. De testen van Brudzinski en Kernig vertoonden daarentegen een significant hogere specificiteit in vergelijking met nekstijfheid en de Jolt accentuation test. Akaishi et al. concludeerden dat ongeveer de helft van de patiënten met meningitis mogelijk geen typische tekenen van meningeale prikkeling vertoont. Ze benadrukten dan ook het belang van een grondige evaluatie van het volledige klinische beeld, inclusief symptomen en meningeale tekenen, om misdiagnose te voorkomen. Daarnaast suggereerden ze dat het combineren van meerdere meningeale prikkelingstesten het risico op misdiagnostiek mogelijk kan verminderen, maar dat verder onderzoek hiernaar nodig is (22).

Iguchi et al. voerden in 2020 een systematische review uit die specifiek gericht was op de diagnostische waarde van de Jolt accentuation test. Zij includeerden 9 cross-sectionele studies waarin de diagnostische accuraatheid van deze test werd onderzocht bij patiënten met een vermoeden van meningitis die zich presenteerden op de spoed. Zij includeerden enkel studies waarbij de diagnose van meningitis gesteld was aan de hand van een referentietest, zoals CSV-pleiocytose, microbiologisch bewijs van een etiologische verwekker, of autopsie. Geen enkele verwekker werd uitgesloten. De jongste patiënt was 13 jaar oud. In totaal werden 1161 patiënten geïncludeerd, waarvan er 444 meningitis hadden (23). De herberekende sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- met hun 95% BIs, op basis van de gepoolde gegevens van de door Iguchi et al. gepubliceerde resultaten van de 9 studies in hun systematische review, zijn als volgt: de jolt accentuation test heeft een sensitiviteit van *53.1% (95% BI = 48.6-57.8)*, specificiteit van *71.1% (67.8-74.4)*, LR+ van *1.84 (1.59-2.13)* en LR- van *0.66 (0.59-0.73)*. Iguchi et al. concludeerden dat acute meningitis niet uitgesloten kan worden op basis van een negatieve Jolt accentuation test. De door Iguchi et al. gepubliceerde ruwe gegevens van de 9 studies in deze systematische review, evenals de door hen berekende resultaten, zijn opgenomen in bijlage 1 van deze thesis (23).

Nakao et al. onderzochten in hun prospectieve cohortstudie van 2006 tot 2009 de diagnostische nauwkeurigheid van zowel de klassieke symptomen als van de meningeale prikkelingstesten. Hierbij werd de aanwezigheid van deze symptomen en tekenen onderzocht bij in totaal 230 volwassen patiënten, waarvan 47 patiënten meningitis hadden en 183 geen meningitis hadden. De diagnose meningitis werd gesteld op basis van CSV-pleiocytose (12). De herberekende sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- met hun 95% BIs op basis van de door Nakao et al. gepubliceerde gegevens voor hoofdpijn, koorts, braken, focale neurologische uitval, nekstijfheid, de Jolt accentuation test, de test van Brudzinski en de test van Kernig worden weergegeven in tabel 5. De door Nakao et al. gepubliceerde ruwe gegevens, evenals de door hen berekende resultaten, zijn opgenomen in bijlage 1 van deze thesis (12).

Tabel 5: Overzicht resultaten Nakao et al. [12]

Argument	**Sensitiviteit (95% BI)**	**Specificiteit (95% BI)**	**LR+ (95% BI)**	**LR- (95% BI)**
Hoofdpijn	*91.5% (83.5-99.5)*	*15.8% (10.5-21.1)*	*1.09 (0.98-1.21)*	*0.54 (0.20-1.45)*
Koorts	*29.8% (16.7-42.9)*	*58.5% (51.3-65.6)*	*0.72 (0.45-1.15)*	*1.20 (0.96-1.50)*
Braken	*4.3% (-1.5-10.0)*	*84.6% (79.4-89.9)*	*0.28 (0.07-1.12)*	*1.13 (1.04-1.23)*
Focale neurologische uitval	*2.1% (-2.0-6.2)*	*95.6% (92.6-98.6)*	*0.48 (0.06-3.77)*	*1.02 (0.97-1.08)*
Nekstijfheid	*12.8% (3.2-22.3)*	*79.7% (73.8-85.6)*	*0.63 (0.28-1.40)*	*1.09 (0.96-1.25)*
Jolt accentuation test	*20.9% (8.8-33.1)*	*81.8% (75.8-87.9)*	*1.15 (0.59-2.25)*	*0.97 (0.81-1.15)*
Test van Brudzinski	*2.1% (-2.0-6.3)*	*97.8% (95.7-99.9)*	*0.97 (0.11-8.46)*	*1.00 (0.95-1.05)*
Test van Kernig	*2.1% (-2.0-6.3)*	*97.3% (94.9-99.6)*	*0.77 (0.09-6.47)*	*1.00 (0.96-1.06)*

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

Naast de klassieke symptomen en meningeale tekens, onderzochten Nakao et al. in hun studie ook de "klinische verdenking van de arts op meningitis" als argument bij het diagnosticeren van meningitis. Helaas had dit argument slechts een sensitiviteit van 44.7%. Niettemin is het interessant op te merken dat de betrokken artsen in staat waren om alle gevallen van cultuurpostieve (= bacteriële) meningitis in deze studie te identificeren, al waren het er maar 3 (12).

Ook in deze studie viel het op dat nekstijfheid en de Jolt accentuation test een hogere sensitiviteit hadden dan de testen van Kernig en Brudzinski en dat de testen van Kernig en Brudzinski een hogere specificiteit hadden dan nekstijfheid en de Jolt accentuation test. Nakao et al. suggereerden daarom dat een positieve test van Kernig of Brudzinski wel een zekere positieve, maar geen negatieve voorspellende waarde heeft. Niettemin concludeerden ze dat geen enkel argument voldoende nauwkeurig is om accuraat te voorspellen of een patiënt al dan niet meningitis heeft. Zij stelden dat de hoge specificiteit van sommige argumenten wordt tenietgedaan door hun lage sensitiviteit, wat resulteert in een ongunstige likelihoodratio. Nakao et al. raadden dan ook aan om bij patiënten die de typische klassieke triade vertonen, onmiddellijk over te gaan tot lumbaalpunctie. Voor patiënten met een minder duidelijk klinisch beeld, adviseerden ze om de beslissing over het uitvoeren van een lumbaalpunctie te baseren op het totale klinische plaatje, inclusief symptomen, tekenen, laboratoriumtesten en de verdenking van de arts (12).

Naast de eerder beschreven diagnostische studies identificeerde de literatuurstudie ook 3 studies die uitsluitend patiënten mét meningitis onderzochten, met als doel hun kenmerken te beschrijven en mogelijke prognostische factoren te evalueren. Hoewel deze studies niet diagnostisch van opzet waren, is het toch waardevol om ze te analyseren vanwege de inzichten die ze bieden in de aanwezigheid van symptomen en tekenen bij patiënten met meningitis. De resultaten van deze studies zijn voor deze thesis herberekend op basis van de ruwe dataset, zodat ze uniform en volgens dezelfde afrondingsmethode gerapporteerd konden worden. De oorspronkelijke datasets van deze artikelen zijn als bijlage 1 bij deze thesis gevoegd.

Eén van deze studies was de cohortstudie van **van de Beek et al.** van 1998 tot 2002, waarbij 696 Nederlandse patiënten >16 jaar met community-acquired bacteriële meningitis werden geïncludeerd. De diagnose bacteriële meningitis werd gesteld bij een positieve CSV-kweek. *86.9%* van de meningitispatiënten in deze studie had hoofdpijn, *83.1%* nekstijfheid, *77.0%* koorts, *68.5%* een verminderde mentale status (Glasgow Coma Scale score <14), *73.6%* nausea en *33.5%* focale neurologische uitval. *43.8%* van de meningitispatiënten vertoonde de klassieke triade van koorts, nekstijfheid en een verminderde mentale status. Zowel de individuele symptomen als de klassieke triade bleken dus een lage sensitiviteit te hebben in deze studie. Wel had maar liefst *95.4%* van de patiënten in deze studie minstens 2 van de 4 symptomen van hoofdpijn, koorts, nekstijfheid en/of een veranderde mentale status (11).

Bijlsma et al. voerden een vergelijkbare cohortstudie uit van 2007 tot 2014, waarbij 1412 Nederlandse patiënten >16 jaar met community-acquired meningitis werden geïncludeerd. De diagnose bacteriële meningitis werd gesteld aan de hand van een lumbaalpunctie. *83.0%* van de meningitispatiënten in deze studie had hoofdpijn, *73.9%* nekstijfheid, *74.3%* koorts, *71.0%* een verminderde mentale status (Glasgow Coma Scale score <14) en *61.5%* nausea. In deze studie vertoonde *40.5%* van de patiënten de klassieke triade van koorts, nekstijfheid en een verminderde mentale status. Ook in deze studie bleken zowel de individuele symptomen als de klassieke triade dus een lage sensitiviteit te hebben (6).

In de prognostische cohortstudie van **Petersen et al.** van 2015 tot 2020 werden 1066 patiënten met virale meningitis geïncludeerd. De diagnose virale meningitis werd gesteld aan de hand van een lumbaalpunctie. De jongste patiënt was 12 jaar. *94.7%* van de meningitispatiënten in deze studie had hoofdpijn, *71.2%* (voorgeschiedenis van) koorts, *66.9%* fotofobie of hyperacusis en *36.1%* nekstijfheid. In tegenstelling tot bovenstaande studies, onderzochten Petersen et al. de combinatie van volgende symptomen: hyperacusis of fotofobie, koorts, nekstijfheid en hoofdpijn. Zij vonden dat *87.4%* van de patiënten met meningitis minstens 2 van deze 4 symptomen had. Aangezien ten minste 1 op de 10 patiënten minder dan twee van deze (kern)symptomen vertoonde, concludeerden Petersen et al. dat clinici waakzaam moeten blijven voor virale meningitis die zich atypisch manifesteert (9).

5.5.1. ONTSTEKING EN TYPE VERWEKKER

Naast de eerder genoemde studies, zijn er ook onderzoeken uitgevoerd die de precisie van de verschillende meningeale prikkelingstesten hebben onderzocht in relatie tot de ernst van de ontsteking (mild, matig of ernstige pleiocytose in het cerebrospinaal vocht) en het type verwekker (aseptisch, bacterieel of tuberculeus).

Eén van die studies was de prospectieve cohortstudie van **Thomas et al.** uit 2002. Zij onderzochten de diagnostische accuraatheid van nekstijfheid en de testen van Brudzinski en Kernig voor de verschillende subgroepen van meningitis. Zij includeerden 297 volwassen patiënten die zich op de spoed presenteerden met een vermoeden van meningitis. Uiteindelijk bleken 80 van de 297 patiënten meningitis te hebben. De diagnose meningitis werd gesteld op basis van CSV-pleiocytose. Van de 80 patiënten met meningitis vertoonden 29 matige inflammatie en 4 ernstige inflammatie. 18 van de 80 patiënten hadden een cultuurpositieve meningitis (24). De herberekende sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- met hun 95% BIs op basis van de door Thomas et al. gepubliceerde gegevens voor hoofdpijn, koorts, nausea en braken, fotofobie, nekstijfheid, de test van Brudzinski en de test van Kernig in de totale groep van 80 meningitispatiënten worden weergegeven in tabel 6. De door Thomas et al. gepubliceerde ruwe gegevens, evenals de door hen berekende resultaten, zijn opgenomen in bijlage 1 van deze thesis (24).

Tabel 6: Overzicht resultaten Thomas et al. in totale groep meningitiden [24]				
Argument	**Sensitiviteit (95% BI)**	**Specificiteit (95% BI)**	**LR+ (95% BI)**	**LR- (95% BI)**
Hoofdpijn	92.0% (85.9-98.1)	18.8% (13.5-24.2)	1.13 (1.03-1.24)	0.42 (0.19-0.96)
Koorts	70.5% (60.4-80.6)	33.3% (27.0-39.6)	1.06 (0.89-1.26)	0.88 (0.60-1.31)
Nausea en braken	70.1% (59.9-80.4)	46.9% (40.2-53.7)	1.32 (1.09-1.60)	0.64 (0.44-0.92)
Fotofobie	57.3% (46.1-68.6)	49.0% (42.2-55.9)	1.12 (0.89-1.43)	0.87 (0.65-1.17)
Nekstijfheid	30.0% (20.0-40.0)	68.2% (62.0-74.4)	0.94 (0.64-1.39)	1.03 (0.87-1.22)
Test van Brudzinski	4.5% (-0.5-9.6)	95.3% (92.1-98.5)	0.97 (0.26-3.53)	1.00 (0.94-1.07)
Test van Kernig	4.5% (-0.5-9.6)	95.3% (92.2-98.5)	0.97 (0.27-3.55)	1.00 (0.94-1.07)

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

Hoewel de resultaten voor de testen van Kernig en Brudzinski hier over de volledige lijn hetzelfde zijn, viel het in deze studie op dat er weinig overlap was tussen de patiënten met een positieve test van Brudzinski en de patiënten met een positieve test van Kernig. Deze bevinding zou kunnen suggereren dat het resultaat van één meningeale prikkelingstest niet wordt beïnvloed door het resultaat van een andere test (24).

Interessant is dat Thomas et al. ook de positieve likelihoodratio (LR+) van verschillende combinaties van argumenten hebben onderzocht. Zo vonden zij een LR+ van 1.14 voor hoofdpijn en koorts, een LR+ van 1.32 voor hoofdpijn, misselijkheid en braken, een LR+ van 1.50 voor hoofdpijn, koorts, misselijkheid en braken, een LR+ van 1.45 voor hoofdpijn, koorts, misselijkheid, braken en fotofobie, en een LR+ van 1.54 voor hoofdpijn, koorts, misselijkheid, braken, fotofobie en nekstijfheid (24).

Ook voor de subgroepen van meningitis met matige en ernstige inflammatie en cultuurpositieve meningitis was de diagnostische accuraatheid van de testen van Brudzinski en Kernig zwak in de studie van Thomas et al. Dit in tegenstelling tot nekstijfheid, dat alle 4 de patiënten met ernstige inflammatie accuraat identificeerde. In deze subgroep was de sensitiviteit van nekstijfheid 100% *(95% BI = 100-100)*, specificiteit *69.7% (64.4.-74.9)*, LR+ *3.29 (2.77-3.92)* en LR- *0 (0.00-0.00).* Ondanks het hoge discriminatieve vermogen van nekstijfheid voor ernstige inflammatie, was nekstijfheid in deze studie niet in staat alle patiënten met bacteriële, en dus behandelbare, meningitis te identificeren (24).

Ook in de studie van Thomas et al. bleken de hierboven beschreven symptomen en testen dus van beperkte klinische diagnostische waarde te zijn bij patiënten met mogelijke meningitis, dit zowel voor de algemene groep meningitiden, als voor specifieke subgroepen. Thomas et al. suggereerden dat de hoge specificiteit van de testen van Brudzinski en Kernig mogelijk te wijten is aan het lage aantal positieve testresultaten, eerder dan aan het daadwerkelijke discriminatievermogen van deze testen. Dit wordt ook gereflecteerd in de ongunstige predictieve waarden en likelihoodratio's van deze testen. De LR+ van alle drie de testen in de totale groep meningitiden was <1, wat betekent dat de kans op meningitis na het afleggen van een positieve test lager is dan de kans op meningitis vóór het afleggen van een positieve test. Ook het combineren van verschillende argumenten resulteerde in deze studie in lage likelihoodratio's. Thomas et al. concludeerden dat, hoewel meningeale prikkelingstesten kunnen helpen bij het identificeren van patiënten met ernstige meningeale inflammatie, ze onvoldoende sensitief zijn om de meerderheid van de patiënten met meningitis te identificeren. Daarom raadden ze aan de beslissing voor verdere diagnostiek via lumbaalpunctie niet louter te baseren op de aan- of afwezigheid van tekenen van meningeale prikkeling (24).

Een andere studie die, naast de algemene diagnostische accuraatheid van meningeale prikkelingstekens, ook de correlatie tussen de aanwezigheid van deze tekens en de ernst van de ontsteking en het type verwekker onderzocht, was de prospectieve cross-sectionele studie van **Waghdhare et al.** uit 2010. Hierbij werden 190 patiënten van 12 jaar en ouder geïncludeerd die zich op de spoed presenteerden met mogelijke tekenen van meningitis. De diagnose meningitis werd gesteld op basis van CSV-pleiocytose. Uiteindelijk bleken 99 patiënten meningitis te hebben, terwijl 91 patiënten geen meningitis bleken te hebben. Van de 99 patiënten met meningitis vertoonden 33 milde meningeale inflammatie (6-100 CSV cellen/µL), 50 matige meningeale inflammatie (101-1000 cellen/µL) en 16 ernstige meningeale inflammatie (>1000 cellen/µL). Onder hen hadden 62 aseptische meningitis, 30 tuberculeuze meningitis en 7 bacteriële meningitis. In deze studie had slechts 17% van het totale aantal patiënten met meningitis de klassieke triade van koorts, nekstijfheid en een verminderde mentale status (5). De herberekende sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- met hun 95% BIs op basis van de door Waghdhare et al. gepubliceerde gegevens voor nekstijfheid, de Jolt accentuation test, de test van Brudzinski en de test van Kernig in de totale groep meningitispatiënten worden weergegeven in tabel 7. De door Waghdhare et al. gepubliceerde ruwe gegevens, evenals de door hen berekende resultaten,

zijn opgenomen in bijlage 1 van deze thesis. Hoewel in deze studie voor het eerst hogere likelihoodratio's werden gevonden, bereikte geen van de positieve of negatieve likelihoodratio's statistische significantie (5).

Tabel 7: Overzicht resultaten Waghdhare et al. in totale groep meningitiden [5]				
Argument	**Sensitiviteit (95% BI)**	**Specificiteit (95% BI)**	**LR+ (95% BI)**	**LR- (95% BI)**
Nekstijfheid	*39.4% (29.8-49.0)*	*70.3% (60.9-79.7)*	*1.33 (0.89-1.98)*	*0.86 (0.70-1.06)*
Jolt accentuation test	*6.1% (1.4-10.8)*	*98.9% (96.8-100)*	*5.52 (0.68-44.94)*	*0.95 (0.90-1.00)*
Test van Brudzinski	*11.1% (4.9-17.3)*	*93.4% (88.3-98.5)*	*1.69 (0.65-4.37)*	*0.95 (0.87-1.04)*
Test van Kernig	*14.1% (7.3-21.0)*	*92.3% (86.8-97.8)*	*1.84 (0.77-4.35)*	*0.93 (0.84-1.03)*

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

Ook bij het opsplitsen van de meningitiden op basis van de ernst van de ontsteking of de verwekker presteerden de meeste tests niet significant beter. Alleen de test van Kernig vertoonde in deze studie een potentieel bruikbare en statistisch significante positieve likelihoodratio van *5.57 (95% BI = 1.83-16.95)* in de groep met bacteriële meningitis. De sensitiviteit en LR- van de test van Kernig in deze groep waren echter laag, respectievelijk *42.9% (6.2-79.6)* en *0.62 (0.33-1.18)*. De specificiteit was *92.3% (86.8-97.8)*. In de andere subgroepen week geen enkele likelihoodratio significant verder af van 1, wat betekent dat de diagnostische nauwkeurigheid van de testen onvoldoende is om significante verschuivingen tussen pretest- en post-testprobabiliteit te veroorzaken (5).

Uiteindelijk concludeerden ook Waghdare et al. dat geen enkele van de meningeale prikkelingstesten in staat is meningitis voldoende betrouwbaar te voorspellen, zowel voor de algemene groep meningitiden, als voor specifieke subgroepen. Ze adviseerden clinici dan ook om niet te vertrouwen op fysieke tekenen bij het beoordelen van de noodzaak tot lumbaalpunctie, en ze bevolen aan bij vermoeden van een meningitis altijd een lumbaalpunctie te doen, ongeacht de aan- of afwezigheid van fysieke tekenen van meningeale irritatie (5).

5.5.2. PREDICTOREN IN DE AFWEZIGHEID VAN MENINGEALE IRRITATIETEKENS

Het wordt steeds duidelijker dat meningitis vaak voorkomt zonder meningeale prikkelingstekens, en dat de meningeale prikkelingstesten dus niet voldoende sensitief zijn om acute meningitis uit te sluiten. De prospectieve cohortstudie van **Fellner et al.** uit 2019 heeft op deze beperking ingespeeld door na te gaan of er parameters zijn die de kans op meningitis verhogen in de afwezigheid van meningeale prikkelingetekens en die dus ook zouden moeten leiden tot een lumbaalpunctie (13). Dit deden ze door binnen een subgroep van patiënten zonder meningeale prikkelingtekens het verschil in voorkomen van bepaalde symptomen en tekenen te vergelijken tussen een groep patiënten mét en een groep patiënten zonder meningitis. Ze ontdekten dat in de groep met meningitis zonder meningeale prikkelingstekens een jongere leeftijd, hoofdpijn, nausea, braken, pijnlijke oogbewegingen en fonofobie vaker voorkwamen dan in de groep zonder meningitis. Fellner et al. raadden dan ook aan om bij patiënten met een vermoeden van meningitis zonder tekenen van meningeale irritatie, maar met een van bovenstaande symptomen, toch tot lumbaalpunctie over te gaan. Belangrijk is echter te vermelden dat het discriminerend vermogen van bovenstaande symptomen en testen tussen deze twee groepen alsnog laag bleef (13). De herberekende sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- met hun 95% BIs op basis van de door Fellner et al. gepubliceerde gegevens voor hoofdpijn, nausea, braken, pijnlijke oogbewegingen en fonofobie binnen de subgroep van patiënten zonder meningeale prikkelingstekens worden weergegeven in tabel 8. De door Fellner et al. gepubliceerde ruwe gegevens, evenals de door hen berekende resultaten, zijn opgenomen in bijlage 1 van deze thesis (13).

Tabel 8: Overzicht resultaten Fellner et al. in groep patiënten zonder meningeale prikkelingstekens [13]				
Argument	**Sensitiviteit (95% BI)**	**Specificiteit (95% BI)**	**LR+ (95% BI)**	**LR- (95% BI)**
Hoofdpijn	*82.3% (74.7-89.9)*	*40.9% (33.0-48.8)*	*1.39 (1.18-164)*	*0.43 (0.27-0.69)*
Nausea	*61.5% (51.7-71.2)*	*62.4% (54.6-70.2)*	*1.64 (1.26-2.12)*	*0.62 (0.47-0.82)*
Braken	*43.8% (33.8-53.7)*	*76.6% (69.7-83.3)*	*1.86 (1.29-2.69)*	*0.74 (0.60-0.90)*
Pijnlijke oogbewegingen	*40.9% (30.9-50.9)*	*84.4% (78.4-90.4)*	*2.62 (1.66-4.13)*	*0.70 (0.58-0.84)*
Fonofobie	*24.5% (15.8-33.2)*	*86.2% (80.6-91.9)*	*1.77 (1.03-3.04)*	*0.88 (0.77-1.00)*

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

5.6. CONCLUSIE EN DISCUSSIE

De conclusie van deze literatuurstudie is dat meningitis zich atypisch kan presenteren en dat het erg moeilijk is de aan- of afwezigheid van meningitis te voorspellen louter op basis van klinische argumenten. Alleen wanneer koorts, nekstijfheid, verandering in mentale status én hoofdpijn afwezig zijn, wordt gesteld dat de diagnose meningitis relatief veilig kan worden uitgesloten (10, 13). Verder is geen enkel argument voldoende in staat om de aan- of afwezigheid van meningitis nauwkeurig te voorspellen. Dit geldt zowel voor individuele symptomen, de klassieke triade als voor tekenen van meningeale prikkeling. Er wordt dan ook aangeraden de keuze om al dan niet over te gaan tot lumbaalpunctie niet te laten afhangen van de aan- of afwezigheid van afzonderlijke symptomen of tekenen, en bij het vermoeden van meningitis altijd over te gaan tot een lumbaalpunctie. Dit vermoeden moet gebaseerd worden op het totale klinische beeld, inclusief symptomen, meningeale tekenen, en de klinische verdenking van de arts (5, 6, 9-12, 22-24).

Sommige studies toonden echter wel aan dat bepaalde tekenen van meningeale prikkeling vaker voorkomen bij ernstige of cultuurpositieve meningitiden, en vice versa. Deze tekenen waren in deze studies evenwel niet in staat alle cultuurpositieve (en dus behandelbare) meningitiden te diagnosticeren, waardoor deze bevindingen in de praktijk eigenlijk niet bruikbaar zijn (5, 24). De resultaten van deze studies variëren echter sterk als gevolg van methodologische verschillen, klinische heterogeniteit en interobservervariabiliteit, waardoor het moeilijk is eenduidige conclusies te trekken (25).

Daarom is verder diagnostisch onderzoek nodig, met grotere steekproeven en studies die multivariabele analyses mogelijk maken, en die bovendien relevant zijn voor de eerstelijnszorg. Een boeiende benadering voor toekomstig onderzoek zou bijvoorbeeld zijn om het overlappende patroon van de vier testen voor meningeale prikkeling te onderzoeken. Als meningeale prikkeling onafhankelijk wordt gedetecteerd in elk van de vier testen, zou het gezamenlijk uitvoeren van alle vier de testen mogelijk het risico op foutieve diagnose van meningitis kunnen verminderen. Echter, als er overlap is in het detecteren van meningeale prikkeling tussen de vier testen, zou hun combinatie het risico op foutieve diagnose niet significant verminderen (22).

Een voordeel van deze literatuurstudie is dat, door de resultaten op basis van de (gepoolde) gepubliceerde data uit de verschillende artikelen te herberekenen, de in de thesis gerapporteerde resultaten uniform worden gepresenteerd, wat een betere vergelijking tussen de studies mogelijk maakt. Een nadeel van deze aanpak is echter dat de resultaten, met name die op basis van gepoolde gegevens uit de gepubliceerde meta-analyses, licht kunnen afwijken van en mogelijk minder valide zijn dan de oorspronkelijk gepubliceerde data. Dit komt doordat bij een meta-analyse doorgaans rekening wordt gehouden met de heterogeniteit en het gewicht van de verschillende studies, factoren die wij niet hebben meegenomen bij het herberekenen van de resultaten voor deze thesis op basis van gepoolde data. Dit is een belangrijk aandachtspunt.

6. CASE REPORT KLINISCH REDENEREN

Hieronder wordt de casus gepresenteerd en uitgewerkt in de vorm van een artikel voor TvGG. Deze case report werd opgesteld volgens de aanbevelingen in de CARE reporting guideline (26). Een ingevulde checklist van deze richtlijn is als bijlage (bijlage 2) aan de thesis toegevoegd. Er werd toestemming gevraagd van de patiënt in kwestie om deze casus te gebruiken voor de thesis en, in tweede instantie, anoniem te publiceren in het TvGG. Het bijhorende inlichtingen- en toestemmingsformulier zijn eveneens als bijlage toegevoegd (respectievelijk bijlage 3 en 4). Tot op heden werd er nog geen voorstel tot artikel ingediend bij TvGG, omdat we nog wachten op concrete auteursrichtlijnen van het tijdschrift. Er wordt echter actief overlegd met TvGG, en we hopen binnenkort de richtlijn te ontvangen en tot indiening over te kunnen gaan.

6.1. CASUSBESCHRIJVING

SUBACUTE PROGRESSIEVE HOOFDPIJN

Slechts enkele weken na mijn start als huisarts in opleiding, werd ik gevraagd op huisbezoek te gaan bij een 43-jarige vrouw. Ze was vaste patiënte in de praktijk en had geen noemenswaardige medische voorgeschiedenis. Normaal gesproken kwam ze dan ook gewoon naar de praktijk wanneer ze ziek was, maar die dag lukte dat niet: ze voelde zich zo slecht dat ze niet meer uit haar zetel kon komen.

Anamnese
Ze vertelde dat ze sinds 5 dagen progressieve hoofdpijn en nausea had. Initieel waren de klachten mild en intermittent aanwezig. Ondertussen waren de klachten hevig en continu aanwezig, en zo invaliderend dat ze nauwelijks nog tot iets in staat was. De hoofdpijn was bilateraal frontaal en occipitaal gelokaliseerd en was bonkend van karakter. De hoofdpijn ging gepaard met milde foto- en fonofobie en kortdurende scotomen bij snelle hoofdbewegingen. Ze had al meermaals gebraakt en had nauwelijks nog eetlust. Ze voelde zich koortsig, maar had haar temperatuur niet systematisch bijgehouden. Eenmalig had ze een temperatuur van 37.5°C gemeten. Bij navraag vertelde ze ook nekpijn te hebben. Ze had nog nooit zulke ernstige hoofdpijn gehad. Zelf had ze geen voorgeschiedenis van migraine. Familiaal was deze voorgeschiedenis er wel. De hoofdpijn was opgekomen 2 dagen na het gebruik van anale Rectogesic® (nitroglycerine) crème, waarvan hoofdpijn een mogelijke bijwerking is. Ze had al eens eerder hoofdpijn gekregen na het gebruik van Rectogesic®, maar nog nooit zo intens en aanslepend. Ze had geen andere infectieuze klachten en had reeds een negatieve COVID-19 polymerase chain reaction test (PCR-test) afgelegd. Paracetamol en ontstekingsremmers in maximale dosering brachten geen soelaas. Uitgebreide systeemanamnese was negatief.

ICE
- Ideas:
  - Hoofdpijn veroorzaakt door Rectogesic?
  - Hoofdpijn veroorzaakt door migraine?
- Concerns:
  - Is dit nog normaal?
  - Moet er iets meer gebeuren?
- Expectations:
  - Nazicht ter uitsluiting andere (ernstigere) oorzaken
  - Adequate symptoombestrijding

Klinisch onderzoek
Hoewel ze alert en bij bewustzijn was, oogde ze algemeen erg onwel. Het voeren van een conversatie vergde duidelijk veel inspanning. Ze had een bloeddruk van 110/80 mmHg, een pols van 80 slagen per minuut en een temperatuur van 36.6°C. Long-, hart- en neus-, keel- en ooronderzoek leverden geen bijzonderheden op. Ze had geen huiduitslag. Haar pupillen waren isocoor en lichtreactief. Zowel craniale als perifere sensoriek en motoriek waren intact en symmetrisch. Hoewel de tekens van Brudzinski en Kernig negatief waren, slaagde ze er niet in haar kin volledig tot op haar borst te brengen.

Beleid

Ik twijfelde, als kersverse huisarts in opleiding (HAIO), erg lang over het verdere beleid bij deze casus. Het klinisch onderzoek was namelijk relatief geruststellend: ze was alert, haar kracht en sensibiliteit waren intact, ze had adequate parameters en de testen van Brudzinski en Kernig waren negatief. Ernstige onderliggende oorzaken die dringende spoedoppuntstelling vereisen, leken me op het eerste zicht dan ook weinig waarschijnlijk. Bovendien waren de klachten intussen eerder subacuut dan acuut, waardoor bijvoorbeeld ook een ambulante raadpleging bij de neuroloog op korte termijn eventueel ook een optie had kunnen zijn. En toch kon ik mij niet van de indruk ontdoen dat bepaalde binnencirkeldiagnoses op dat moment niet voldoende uitgesloten waren om voor zo'n afwachtend en ambulant beleid te kiezen. Door het feit dat de ze haar kin niet volledig tot op de borst kon brengen en ze eenmalig een verhoogde temperatuur had gemeten, dacht ik op dat moment voornamelijk aan meningitis. Ik vroeg me af of ik hiermee voldoende argumenten had verzameld om haar door te verwijzen naar spoed voor een lumbaalpunctie en kwam tot de conclusie dat ik dat niet wist: ik kende namelijk de voorkans en de aantonende en uitsluitende krachten niet van de verschillende argumenten voor meningitis.

Ik besloot mijn praktijkopleider te bellen voor overleg en stelde voor een bloedonderzoek (bloedbeeld en CRP) te doen. Daarop antwoordde mijn praktijkopleider dat, als het al om meningitis zou gaan, het vermoedelijk om virale meningitis zou gaan en een normaal bloedonderzoek virale meningitis niet zou uitsluiten. De conclusie van het telefonisch overleg luidde dan ook: als ik op basis van mijn anamnese en klinisch onderzoek écht twijfelde, moest ik haar doorsturen naar spoed. Dit, samen met het feit dat haar klachten niet onder controle leken te geraken met klassieke pijnstilling (wat op zich al een niet-pluisgegeven is), zorgde ervoor dat ik haar uiteindelijk toch doorverwees naar spoed voor verdere oppuntstelling en adequate symptoombestrijding.

Verder onderzoek op spoed toonde een normaal laboratoriumonderzoek (met o.a. CRP <5 mg/dL), een normale CT hersenen en een normale MRI (magnetische resonantie imaging) hersenen. Een lumbaalpunctie toonde een gestegen eiwitgehalte en matige pleiocytose in het cerebrospinaal vocht: de diagnose meningitis werd gesteld. Kweek op bacteriën en gisten was negatief. De patiënte werd opgenomen voor observatie en intraveneuze pijnstilling. Enkele dagen later was ook het resultaat van het PCR-onderzoek bekend: het bleek om varicella-zostermeningitis te gaan. De patiënte werd gedurende 10 dagen behandelend met hoge doses intraveneus aciclovir.

Reflectie

Ik moet toegeven dat ik verbaasd was toen ik achteraf in het spoedverslag las dat het effectief om meningitis ging. Ik had de patiënte namelijk vooral doorgestuurd uit veiligheidsoverweging ("ter uitsluiting van") en onzekerheid. Het klinisch beeld kwam naar mijn gevoel namelijk totaal niet overeen met dat van een klassieke meningitis. Het feit dat er uiteindelijk toch meningitis vastgesteld werd, riep dan ook heel wat vragen bij mij op:

- Wat zijn de aantonende en uitsluitende krachten van de verschillende argumenten voor meningitis? De testen van Brudzinski en Kernig waren immers negatief...?
- Wat heeft ertoe geleid dat ik de patiënte uiteindelijk toch heb doorverwezen naar spoed, terwijl er klinisch eigenlijk weinig alarmtekenen waren?
- Kan er in de huisartsenpraktijk accuraat gedifferentieerd worden tussen virale en bacteriële meningitis (anamnestisch, klinisch of biochemisch)? Hoe relevant is dit onderscheid in de huisartsenpraktijk? Hoe belangrijk is het bijvoorbeeld dat een patiënt met virale meningitis in het ziekenhuis terechtkomt (en onderzocht en behandeld wordt)?
- ...

Het feit dat deze casus voor zoveel differentiaal diagnostische en beleidsmatige twijfel zorgde, maakt deze casus tot het perfecte onderzoeksobject voor deze thesis in de vorm van een case report klinisch redeneren. Bij het uitwerken van deze casus en het uitvoeren van het bijhorende literatuuronderzoek zal ik dan ook proberen een antwoord te formuleren op bovenstaande vragen.

6.2. CASUSUITWERKING

We zullen de casus uitwerken volgens het moderne 'klinisch redeneermodel', zoals uiteengezet door Jef Van den Ende in samenwerking met de UAntwerpen, VUB, UGent, KU Leuven en Domus Medica in het boek 'Klinisch redeneren: van model naar competentie' (1).

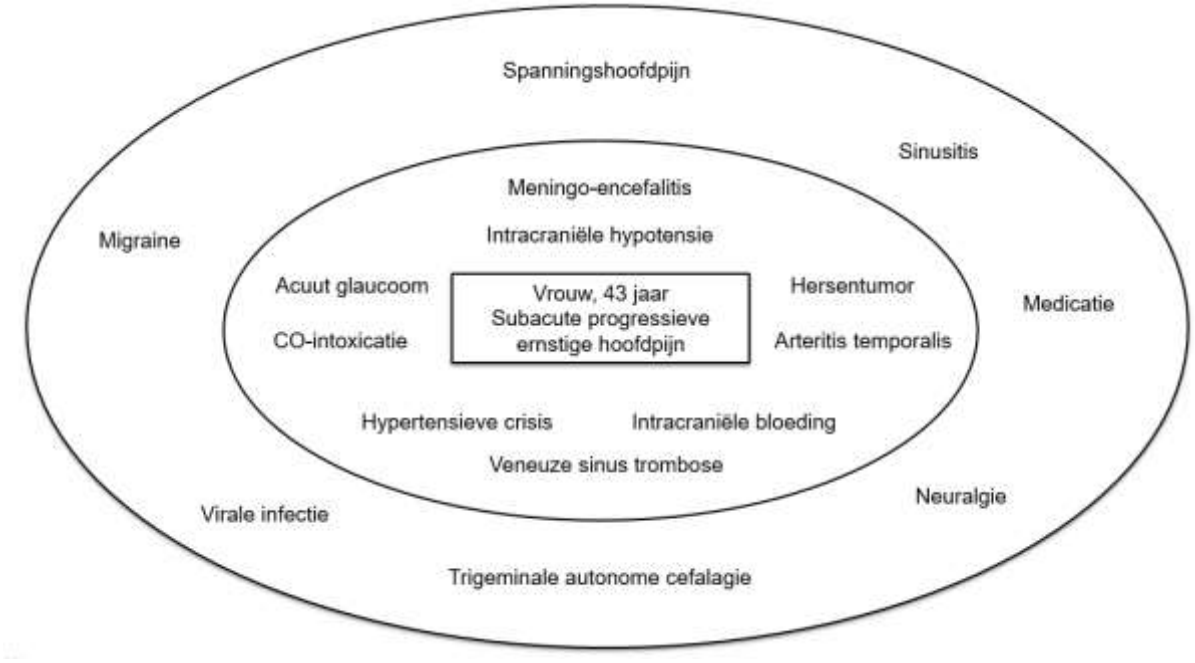
Dit model bestaat uit drie stappen, die we een voor een zullen doorlopen voor bovenbeschreven casus:

1. Hypothesen genereren: van aanmeldingsklacht tot diagnostisch landschap
2. Hypothesen aftasten: van diagnostisch landschap tot diagnose
3. Beslissen tot hulpaanbod: van diagnose naar beslissing tot hulpaanbod

6.2.1. HYPOTHESEN GENEREREN

In de eerste stap genereren we werkhypothesen, die we vervolgens onderbrengen in een "diagnostisch landschap" (figuur 2). Het "centrale aandachtspunt" vormt de kern van dit landschap. Hier draait alles om een belangrijk symptoom, een zogenaamde niet-pluisklacht, die de aandacht vraagt. Naast dit symptoom worden ook de leeftijd en het geslacht van de patiënt in aanmerking genomen. Het tijdsverloop kan ook worden toegevoegd, hoewel dit niet noodzakelijk is. In deze casus kiezen we voor “subacute progressieve ernstige hoofdpijn” als centraal aandachtspunt. Alle hypothesen brengen we rondom dit centrale aandachtspunt onder in een "binnencirkel" en een "buitencirkel". De binnencirkel omvat ernstige en behandelbare hypothesen die absoluut niet over het hoofd gezien mogen worden, omdat vroegtijdig ingrijpen een groot verschil kan maken voor de patiënt, zelfs levensreddend kan zijn. De frequentie van voorkomen van deze aandoeningen is hier (dus) niet van belang. In de buitencirkel plaatsen we hypothesen die óf niet behandelbaar zijn óf niet ernstig zijn (1). Hier houden we wel rekening met de frequentie van voorkomen om het diagnostisch landschap werkbaar te houden.

Figuur 2: Diagnostisch landschap bij een 43-jarige vrouw met subacute, progressieve hoofdpijn



CO = koolmonoxide

6.2.2. HYPOTHESEN AFTASTEN

De niet te missen aandoeningen (binnencirkel) aftasten
In de tweede fase van het klinisch redeneren evalueren we de verschillende werkhypothesen in ons diagnostische landschap. Voor elke hypothese zoeken we naar 'tekens', ook wel 'argumenten' genoemd, die de waarschijnlijkheid ervan als diagnose verhogen of verlagen. Deze argumenten worden geclassificeerd als aantonende argumenten (“aantoners”) en uitsluitende argumenten (“uitsluiters”), die de werkhypothese respectievelijk meer en minder waarschijnlijk maken. Nadat deze argumenten zijn geïdentificeerd, wordt hun kracht bepaald op basis van de mate waarin ze de kans op een werkhypothese vergroten of verkleinen. Aan elk argument wordt een waarde gegeven, waardoor het mogelijk wordt om argumenten met elkaar te vergelijken. Het berekenen van de kracht van een argument is gebaseerd op het 'Theorema van Bayes', een wiskundige stelling uit de kansrekening die het verband tussen twee fenomenen beschrijft volgens een formule (27).

Vóórdat we werkhypothesen uit de buitencirkel overwegen, moeten we in principe elke niet te missen aandoening in de binnencirkel uitsluiten. Hoewel de meeste hypothesen uit de binnencirkel eenvoudig kunnen worden uitgesloten door gerichte anamnese en klinisch onderzoek, geldt dit niet voor alle hypothesen. Sommige vereisen verder onderzoek, maar soms is uitgebreide exploratie te riskant of te duur. Ook kunnen artsen, vooral huisartsen, soms beperkt zijn in tijd en middelen voor uitgebreide diagnostiek. Hoewel begrijpelijk, moeten niet-uitgesloten werkhypothesen uit de binnencirkel ten minste actief worden gehouden in het geheugen, wat wordt aangeduid als ‘op waakvlam’ of ‘in sluimerstand’ zetten (1). Gelukkig kunnen we hier al heel wat niet te missen aandoeningen in de binnencirkel uitsluiten op basis van anamnese en klinisch onderzoek.

- Arteritis temporalis: minder waarschijnlijk vanwege de afwezigheid van visusverlies en het ontbreken van andere typische symptomen zoals haarkampijn, kaakclaudicatio en begeleidende klachten van polymyalgie rheumatica.
- Intracraniële hypotensie: minder waarschijnlijk omdat de hoofdpijn niet houdingsgebonden is.
- Hypertensie: kan uitgesloten worden op basis van de bloeddruk van 110/80 mmHg.
- CO-intoxicatie: minder waarschijnlijk gezien afwezigheid gelijkaardige klachten gezinsleden.
- Acuut glaucoom: minder waarschijnlijk gezien het ontbreken van visusverlies en oculaire pijn of roodheid.

Een hersentumor, intracraniële bloeding, veneuze sinustrombose of encefalitis zijn nog niet volledig uitgesloten, maar wel minder waarschijnlijk omwille van het ontbreken van neurologische uitval of bewustzijnsverlies. We zetten deze diagnoses voorlopig op waakvlam of in sluimerstand.

Zoals eerder vermeld, was ik tijdens mijn eerste confrontatie met deze casus vooral bezorgd over de mogelijkheid van meningitis, wegens de combinatie van subfebrilitas, braken, nekstijfheid en progressieve hoofdpijn. Het feit dat de testen van Brudzinski en Kernig negatief waren, deed me echter twijfelen. Ik vroeg me af of ik voldoende argumenten had verzameld om de patiënte door te verwijzen naar de spoed voor een lumbaalpunctie en kwam tot de conclusie dat ik dat niet wist. Ik kende namelijk de voorkans en de kracht van de verschillende argumenten voor meningitis niet. Om deze casus correct en grondig te kunnen uitwerken, is het dan ook noodzakelijk de literatuur in te duiken.

De ziektewaarschijnlijkheid bepalen
In een volgende fase van het klinisch redeneren gaan we aan de slag met één werkhypothese uit de binnencirkel, in dit geval meningitis. We zullen de waarschijnlijkheid van deze diagnose proberen te bepalen door de voorkans op meningitis te combineren met de aanwezige argumenten uit anamnese en klinisch onderzoek voor meningitis. In feite zou dit proces voor elke diagnose uit de binnencirkel moeten worden doorlopen.

Eerst en vooral is het belangrijk de “voorkans” van meningitis te kennen. Dit is te kans dat de patiënt meningitis heeft voordat er argumenten in rekening gebracht worden. Ervaren artsen kunnen die kans vaak inschatten aan de hand van het voorkomen van bepaalde aandoeningen in hun praktijkpopulatie. Minder ervaren artsen kunnen daar echter geen beroep op doen, waardoor zij vaker gebruikmaken van een databank zoals INTEGO (Vlaams huisartsenregistratienetwerk) (28). Jammer genoeg stellen we vast dat meningitis niet is opgenomen in de databank van INTEGO. Daarom raadplegen we Nivel en FaMe-Net, twee Nederlandse alternatieven. Beide bronnen rapporteren een gemiddelde incidentie van 0.2/1000 (actieve) patiënten per jaar voor de diagnose meningitis, ongeacht het pathogeen, voor vrouwen van 43 jaar in de Nederlandse huisartsenpraktijk. Bij Nivel betreft dit gegevens van het jaar 2022, terwijl het bij FaMe-Net gaat om cijfers van 2014-2021 (29, 30).

Nu we de voorkans van meningitis kennen, moeten we ons afvragen of we argumenten in rekening kunnen brengen die de kans op meningitis verhogen of verlagen. Volgens de literatuur wordt de klassieke triade van bacteriële meningitis gekenmerkt door koorts, een verminderde mentale status en nekstijfheid. Andere veelvoorkomende symptomen zijn hoofdpijn, nausea, braken en focale neurologische uitval. Hiernaast kunnen patiënten met meningitis ook andere tekenen van meningeale prikkeling vertonen. De belangrijkste tekenen van meningeale prikkeling zijn nekstijfheid, een positieve Jolt accentuation test, een positieve test van Brudzinski en/of een positieve test van Kernig (4, 5, 10). Een overzicht van de uitvoering en interpretatie van de verschillende testen is weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Overzicht meningeale prikkelingstesten [5, 10]

Klinische test	Uitvoering	Positieve test
Nekstijfheid	Cervicale flexie (kin op sternum) in rugvlieg	Weerstand bij flexie
Jolt accentuaties test	Horizontale hoofdrotatie aan een frequentie van 2-3 rotaties/seconde in rechtop zittende positie	Verergering van de vooraf bestaande hoofdpijn
Test van Brudzinski	Cervicale flexie (kin op sternum) in ruglig	Flexie van de heupen en knieën
Test van Kernig	Knie-extensie bij maximale heup- en knieflexie in ruglig	Weerstand bij extensie van de knie of pijn in de lage rug of dijen

Verschillende recente studies hebben geprobeerd de diagnostische waarde van bovenstaande symptomen en testen te kwantificeren. Nakao et al. analyseerden bijvoorbeeld in een prospectieve cohortstudie de diagnostische nauwkeurigheid van verschillende symptomen voor meningitis. Akaishi et al. voerden op hun beurt een meta-analyse uit naar de diagnostische accuraatheid van meningeale prikkelingstesten voor het diagnosticeren van meningitis (12, 22). Hun respectievelijke bevindingen zijn samengevat in tabel 10 en 11.

Hoewel virale meningitis typisch subacuter verloopt dan bacteriële meningitis en er bij virale meningitis in de regel geen bewustzijnsvermindering optreedt, toonde het literatuuronderzoek (zie ook sectie 5: literatuuronderzoek) aan dat het in de initiële fase erg moeilijk is om virale meningitis met zekerheid te onderscheiden van bacteriële meningitis (11). De cijfers uit beide bovengenoemde studies betreffen dan ook de totale groep meningitiden, zowel bacteriële als virale.

Tabel 10: Diagnostische accuraatheid symptomen voor diagnose meningitis [12]

Symptoom	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Hoofdpijn	91.5% (83.5-99.5)	15.8% (10.5-21.1)	1.09 (0.98-1.21)	0.54 (0.20-1.45)
Koorts	29.8% (16.7-42.9)	58.5% (51.3-65.6)	0.72 (0.45-1.15)	1.20 (0.96-1.50)
Braken	4.3% (-1.5-10.0)	84.6% (79.4-89.9)	0.28 (0.07-1.12)	1.13 (1.04-1.23)
Focale neurologische uitval	2.1% (-2.0-6.2)	95.6% (92.6-98.6)	0.48 (0.06-3.77)	1.02 (0.97-1.08)

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

Tabel 11: Diagnostische accuraatheid meningeale prikkelingstesten voor diagnose meningitis [22]

Klinische test	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Nekstijfheid	46.1% (41.8-50.4)	71.3% (68.5-74.1)	1.60 (1.40-1.83)	0.76 (0.69-0.83)
Jolt accentuation test	52.4% (47.7-57.1)	71.1% (67.8-74.4)	1.81 (1.57-2.10)	0.67 (0.60-0.75)
Test van Brudzinski	27.5% (22.9-32.0)	88.8% (86.5-91.0)	2.44 (1.88-3.17)	0.82 (0.76-0.87)
Test van Kernig	22.9% (19.1-26.8)	91.2% (89.3-93.1)	2.61 (1.99-3.71)	0.84 (0.80-0.89)

BI = betrouwbaarheidsinterval; LR+ = positieve likelihoodratio; LR- = negatieve likelihoodratio

Vanwege de lage incidentie van meningitis in de huisartsenpraktijk, zijn er momenteel geen studies beschikbaar uit deze setting. Beide studies vonden dan ook plaats in een ziekenhuissetting. Hierdoor kunnen de resultaten mogelijk enigszins afwijken voor patiënten die zich presenteren in een huisartsenpraktijk.

In deze studies berekenden de auteurs de likelihoodratio's al voor ons. Indien dit niet het geval had geweest, hadden we deze eenvoudig zelf kunnen berekenen aan de hand van de sensitiviteit en specificiteit volgens onderstaande formules.

Positieve likelihoodratio (LR+) = sensitiviteit / 1- specificiteit
Negatieve likelihoodratio (LR-) = 1- sensitiviteit / specificiteit

Op basis van de likelihoodratio's kunnen we ook de aantonende en uitsluitende kracht berekenen. De aantonende kracht is namelijk gelijk aan de likelihoodratio van een positief testresultaat en de uitsluitende kracht is gelijk aan 1 gedeeld door de likelihoodratio van een negatief testresultaat (1/LR-). Naast deze cijferscores, kan er ook een teken- en woordscore worden toegekend aan de argumenten volgens onderstaande tabel (tabel 12) (1).

Tabel 12: Vergelijking woordscore, tekenscore en stappen op het diagnostisch diagram (1)			
Woordscore aantonende/ uitsluitende kracht	**Tekenscore aantonende/ uitsluitende kracht**	**Berekende verhouding**	**Aantal stappen omhoog/omlaag op het diagnostisch diagram**
Niet bruikbaar	~ / ~	1	0
Zwak	(+) / (-)	2 tot 5	0.5
Goed	+ / -	6 tot 16	1
Sterk	+(+) / -(-)	17 tot 57	1.5
Zeer sterk	++ / --	58 tot ∞	2

De aantonende en uitsluitende kracht van de argumenten weergegeven in tabel 10 en 11 worden weergegeven in respectievelijk tabel 13 en 14.

Tabel 13: Aantonende en uitsluitende kracht symptomen		
Symptoom	**Aantonende kracht (AK)**	**Uitsluitende kracht (UK)**
Hoofdpijn	1.09 (~)	1.85 (~)
Koorts	0.72 (~)	0.83 (~)
Braken	0.28 (~)	0.88 (~)
Focale neurologische uitval	0.48 (~)	0.98 (~)

AK = aantonende kracht; UK = uitsluitende kracht

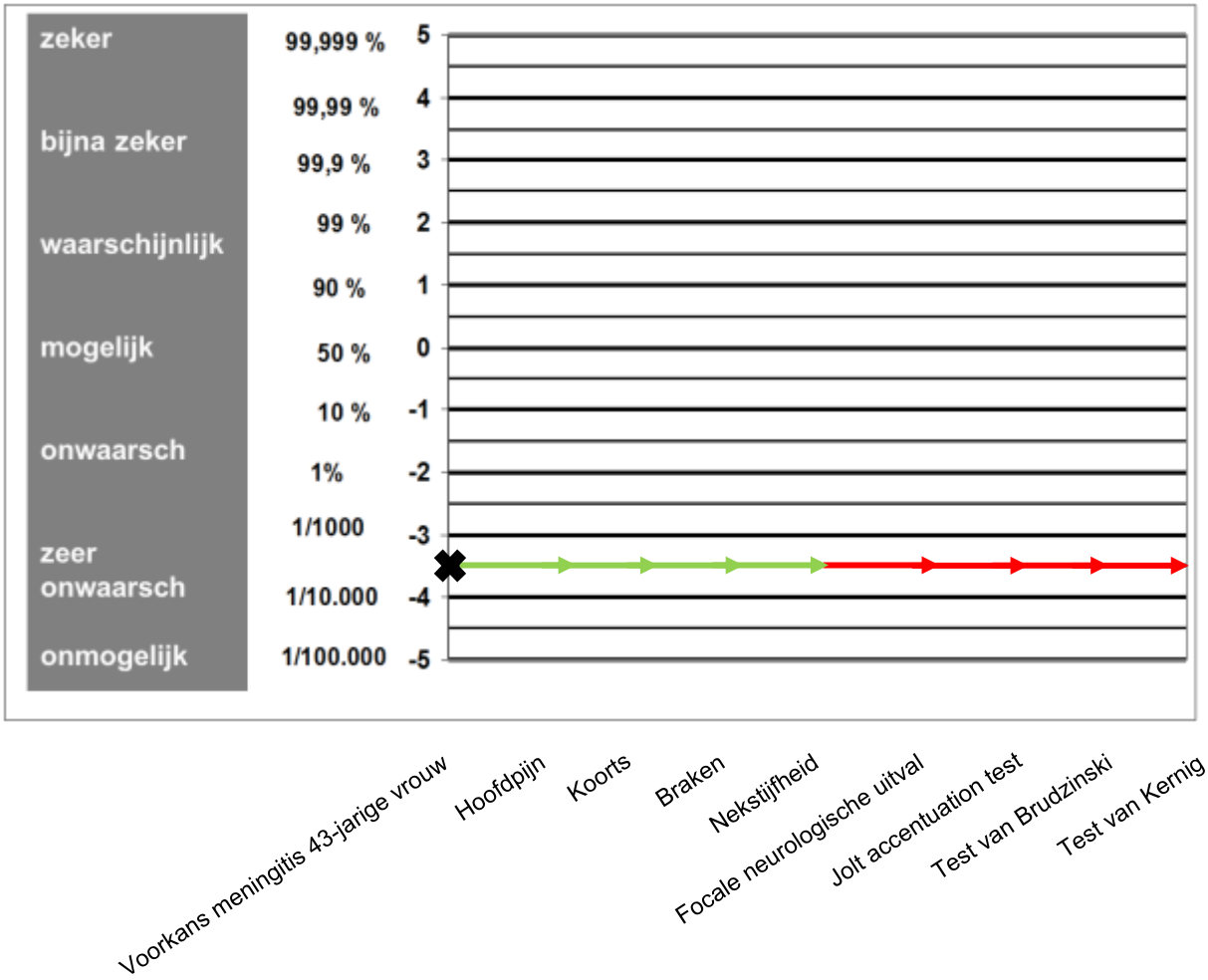
Tabel 14: Aantonende en uitsluitende kracht meningeale prikkelingstesten		
Klinische test	**Aantonende kracht (AK)**	**Uitsluitende kracht (UK)**
Nekstijfheid	1.60 (~)	1.32 (~)
Jolt accentuation test	1.81 (~)	1.49 (~)
Test van Brudzinski	2.44 (+)	1.22 (~)
Test van Kernig	2.61 (+)	1.19 (~)

AK = aantonende kracht; UK = uitsluitende kracht

Nu we de voorkans en de kracht van de verschillende argumenten voor de diagnose meningitis kennen, kunnen we deze overbrengen op een diagnostisch diagram (figuur 3). Dit diagram heeft een logaritmische waarschijnlijkheidsschaal waarop van een voorkans op meningitis via argumenten wordt opgeklommen of afgedaald tot een nakans op meningitis. De aan- of afwezigheid van bepaalde argumenten kan er voor zorgen dat de kans op meningitis toeneemt of afneemt, op voorwaarde dat het argument voldoende sterk is. Een argument met een aantonende of uitsluitende kracht van rond de 1 wordt als "niet bruikbaar" beschouwd en heeft geen effect op de kans op meningitis. Daarom blijft men op hetzelfde niveau in het diagnostisch diagram. Met een zwak argument stijgt of daalt men een halve stap op het diagram, met een goed argument één volledige stap, met een sterk argument 1.5 stap en met een zeer sterk argument 2 stappen. Een overzicht van de woordscores, bijhorende tekenscores en het aantal stappen op het diagnostisch diagram is weergegeven in tabel 12 (1).

Als voorkans hanteren we hier de incidentie van meningitis bij een 43-jarige vrouw in de huisartsenpraktijk zoals gerapporteerd door Nivel en FaMe-Net, namelijk 0.2 per 1000. Argumenten die in deze casus aanwezig waren en dus eventueel aantonend zouden kunnen zijn, zijn: hoofdpijn, koorts, braken en nekstijfheid. Op basis van de geraadpleegde literatuur, is echter geen een van deze argumenten bruikbaar, en doet hun aanwezigheid de kans op meningitis dus niet significant stijgen. Argumenten die in deze casus afwezig waren en dus eventueel uitsluitend zouden kunnen zijn, zijn: focale neurologische uitval, een positieve jolt accentuation test, een positieve test van Brudzinski en een positieve test van Kernig. Ook deze argumenten zouden volgens bovenstaande literatuur echter niet bruikbaar zijn en de kans op meningitis dus niet significant doen dalen.

Figuur 3: Diagnostisch diagram



Aangezien alle beschikbare argumenten in deze casus helaas als "niet bruikbaar" zijn geclassificeerd, blijven we achter met een nakans die gelijk is aan onze voorkans, namelijk 0.2 per 1000. De vraag is of dit voldoende is om de patiënte door te verwijzen naar de spoedafdeling voor een lumbaalpunctie.

6.2.3. BESLISSEN TOT HULPAANBOD

Om de vraag of een kans van 0.2/1000 voldoende is om de patiënte door te verwijzen voor een lumbaalpunctie te kunnen beantwoorden, moeten we eerst een actiedrempel bepalen.

Een actiedrempel markeert de kans op ziekte waarbij twee keuzes, zoals al dan niet behandelen, al dan niet doorverwijzen of al dan niet verder testen, even gerechtvaardigd zijn, hier het al dan niet doorverwijzen voor een lumbaalpunctie. Bij een kans op ziekte die hoger is dan de actiedrempel, is de ene keuze meer gerechtvaardigd. Wanneer de kans op ziekte lager is dan de actiedrempel, is de andere keuze meer gerechtvaardigd. De positie van een actiedrempel op een diagnostisch diagram wordt bepaald door de vraag: "Vanaf welke kans op ziekte ben ik als arts bereid actie te ondernemen?" Hierbij is het cruciaal om een balans te vinden tussen enerzijds de voordelen en anderzijds de kosten en risico's verbonden aan de actie. Het risico van de drempel te hoog te leggen, is het ten onterechte niet behandelen of, doorverwijzen of verder testen van patiënten. Het tegenovergestelde gebeurt als we de drempel te laag leggen. In dat geval vinden we dat de kans op ziekte te snel hoog genoeg is om actie te rechtvaardigen, wat weer andere risico's met zich meebrengt. Een andere vraag die ons kan helpen bij het vaststellen van de actiedrempel is: "Hoeveel mensen met een vergelijkbaar ziektebeeld als onze patiënt zouden we nutteloos willen behandelen, doorverwijzen of verder willen testen om ten minste die ene persoon die wel ziek is, te redden?" De ligging van een actiedrempel op een diagnostisch diagram hangt af van verschillende factoren. Zo kunnen bijvoorbeeld de ernst van de ziekte, de accuraatheid van een test, de doeltreffendheid van de behandeling of maatschappelijke factoren (zoals transmissiegevaar) drempelverlagend werken. Typische drempelverhogers zijn dan weer de toxiciteit, het leed en de kost van een behandeling of test (1).

Wanneer we terugkeren naar onze casus, realiseren we ons al snel dat we de actiedrempel voor meningitis niet te hoog mogen leggen. Bacteriële meningitis is namelijk een ernstige diagnose die absoluut niet over het hoofd gezien mag worden, omdat het fataal kan zijn als antibiotherapie niet tijdig wordt gestart. Aangezien uit het literatuuronderzoek (zie ook sectie 5: literatuuronderzoek) blijkt dat de morbiditeit en mortaliteit van virale meningitis veel lager liggen en de aandoening meestal zelflimiterend verloopt, zouden we de actiedrempel voor virale meningitis in theorie veel hoger kunnen leggen dan deze voor bacteriële meningitis. Echter, uit het literatuuronderzoek blijkt ook dat het zeer moeilijk is om bacteriële en virale meningitis in de vroege stadia, zonder lumbaalpunctie, met zekerheid van elkaar te onderscheiden. Het lijkt dan ook niet aangewezen dit onderscheid te proberen maken in de eerste lijn. We spreken daarom steeds van de totale groep "meningitis" en stemmen onze actiedrempel af op de meest ernstige hypothese, namelijk bacteriële meningitis. Een drempelverhogende factor in deze casus is dat een lumbaalpunctie, het definitieve diagnostische onderzoek voor meningitis, een invasieve procedure is met risico's, die alleen moet worden uitgevoerd bij patiënten met gegronde klinische verdenking op meningitis. Desondanks, kiezen we er toch voor om de actiedrempel op 1% te leggen vanwege het potentieel fatale verloop bij een gemiste meningitis. Dit houdt in dat we bereid zijn om 99 patiënten onterecht door te verwijzen naar de spoed om één patiënt die meningitis heeft te redden.

Wanneer we de actiedrempel van 1% toepassen op ons diagnostisch diagram, merken we echter op dat we met onze kans van 0.2 per 1000 nog ver onder de actiedrempel zitten. Dit impliceert dat de patiënt op basis van dit diagram eigenlijk niet zou moeten worden doorverwezen naar de spoed voor een lumbaalpunctie. In de praktijk is dit echter wel gebeurd, en terecht, gezien de patiënte na de lumbaalpunctie uiteindelijk wel meningitis bleek te hebben. Hoe kan deze discrepantie tussen het diagnostisch diagram en de realiteit worden verklaard en hoe moeten we hiermee omgaan? Deze vragen zullen in de reflectie uitvoerig worden besproken.

6.3. REFLECTIE

Hoewel het diagnostisch diagram een waardevol hulpmiddel kan zijn bij het oplossen van complexe casussen, heeft het ons in dit geval helaas niet veel wijzer gemaakt. Dit kan worden verklaard door zowel de lage voorkans van meningitis als het gebrek aan sterke anamnestische of klinische argumenten voor meningitis. Door de combinatie van deze twee factoren komen we in het diagnostisch diagram eenvoudigweg nooit aan de actiedrempel. Zoals eerder beschreven, lijkt een lumbaalpunctie voorlopig het enige échte argument voor meningitis te zijn. Desalniettemin is het nuttig om een casus als deze uit te werken volgens het klinisch redeneermodel, met behulp van gegevens uit de literatuur. Op die manier wordt duidelijk dat de afwezigheid van tekenen van meningeale prikkeling een arts niet mag weerhouden van de diagnose meningitis, ook al worden deze symptomen vaak als "typisch" beschouwd. Door de sensitiviteit en specificiteit van deze argumenten in de literatuur op te zoeken, kan de kracht ervan worden berekend, en wordt duidelijk dat deze argumenten slechte uitsluiters zijn. Tijdens mijn eerste confrontatie met deze casus was ik me hier bijvoorbeeld niet van bewust en had ik meningitis bijna ten onrechte uitgesloten omwille van de negatieve meningeale prikkelingstesten. Het feit dat deze testen slechte uitsluiters zijn, is dus een belangrijk leerpunt voor mij.

Meningitis zal ongetwijfeld niet de enige diagnose zijn met een lage voorkans waarbij het ontbreekt aan bruikbare anamnestische of klinische argumenten, waardoor het moeilijk is de actiedrempel in het diagnostisch diagram te bereiken. Hoe kunnen we dan wel omgaan met dit soort casussen met lage voorkans en onbruikbare klinische argumenten? Hier zijn verschillende benaderingen voor.

Een eerste benadering is om te erkennen dat de kracht van argumenten op basis van sensitiviteit en specificiteit uit de literatuur relatief is. Naast het feit dat literatuur niet altijd even betrouwbaar is (ook hier niet, gezien het gebrek aan statistische significantie), wordt de intensiteit van een symptoom of teken zelden meegenomen in de cijfers voor sensitiviteit en specificiteit. Toegepast op deze casus zou men bijvoorbeeld kunnen stellen dat de ene hoofdpijn de andere niet is, en dat de kracht van een hoofdpijn die al vijf dagen aanhoudt, progressief is en zo invaliderend is als hier, vermoedelijk hoger ligt dan de kracht berekend aan de hand van de sensitiviteit en specificiteit uit de literatuur. Een ander "mankement" van het moderne klinisch redeneermodel is dat een argument in dit model pas als bruikbaar wordt beschouwd vanaf een likelihoodratio van 2, terwijl een argument met een likelihoodratio >1 uiteraard ook een zekere aantonende of uitsluitende waarde heeft. Een mogelijke aanpak zou dus kunnen zijn om voor elk argument de gevonden sensitiviteit en specificiteit kritisch te beoordelen en op basis van eigen klinische inschatting de kracht van de argumenten opnieuw in te schatten. Wanneer deze krachten worden opgeteld bij de voorkans, bestaat de kans dat de actiedrempel wel wordt bereikt.

Een tweede benadering is het toepassen van "Patrick's rule". Patrick's rule stelt dat, wanneer de nakans intuïtief foutief laag aanvoelt, zoals hier 0.2 per 1000 (0.02%), we ons moeten afvragen welke mogelijke andere diagnoses er nog in de overige 99.98% schuilgaan bij een patiënt met de combinatie van progressieve ernstige hoofdpijn, braken, subfebrilitas en nekstijfheid. Wanneer we dit doen, komen we automatisch tot de conclusie dat de ziektekans hoger moet liggen dan de 0,02% die we tot nu toe hadden geschat (31). Dit verschil in nakans kan worden verklaard doordat we bij deze redenering kijken naar de combinatie van argumenten, in plaats van naar elk argument afzonderlijk.

Een derde benadering is om af te stappen van het idee dat we een exacte diagnose moeten stellen en hiernaar moeten handelen volgens een actiedrempel. In plaats daarvan kunnen we handelen vanuit een "niet-pluisgevoel", een gevoel dat gedefinieerd wordt als “een bevinding die een potentiële bedreiging voor een patiënt inhoudt, die verwijst naar één of meerdere ernstige pathologieën”, en waarvan onderzoek heeft aangetoond dat het een zeer sterk argument op zichzelf kan zijn (1, 32). Handelen vanuit een niet-pluisgevoel in plaats van handelen vanuit een vermoedelijke diagnose heeft te maken met de verdeling van de "diagnostische arbeid". Als huisarts is het in principe voldoende om een niet-pluisgevoel te detecteren en een patiënt om die reden bijvoorbeeld door te verwijzen naar de spoed, waar het aan de spoedarts is om de exacte diagnose te stellen. Handelen op basis van een "niet-pluisgevoel" speelt ook in op het feit dat de differentiaaldiagnose van meningitis nog verschillende andere ernstige pathologieën omvatte die na onze initiële anamnese en klinisch onderzoek nog niet waren uitgesloten. Gezien de ernst van de klachten (= niet-pluisgevoel), zouden we deze andere diagnoses sowieso willen laten uitsluiten op de spoed, zelfs als de kans op meningitis klein blijkt te zijn (1).

7. LOK KLINISCH REDENEREN

7.1. CONTEXT EN VERLOOP

Op 27 november 2024 organiseerde ik een LOK-bijeenkomst met als thema klinisch redeneren in het A.M.L. te Hoboken. Tijdens deze bijeenkomst werden de principes van klinisch redeneren toegelicht en ingeoefend aan de hand van casussen. Het klinisch redeneervermogen van de deelnemende huisartsen werd zowel vóór als na de bijeenkomst geëvalueerd met een self-efficacy vragenlijst. Enkele dagen vóór de bijeenkomst ontvingen de deelnemers via e-mail reeds het inlichtingenformulier en toestemmingsformulier, zodat zij deze vooraf konden doornemen. Op de avond van de bijeenkomst werden deze formulieren ook fysiek uitgedeeld, zodat de deelnemers ze opnieuw konden bekijken en, indien akkoord, ondertekenen. De deelnemers mochten een exemplaar van de formulieren, ondertekend door zowel henzelf als de onderzoeker (ikzelf), bijhouden. Een tweede, door beide partijen ondertekend, exemplaar werd door de onderzoeker verzameld. Na het verzamelen van de ondertekende formulieren ontvingen de deelnemers een gekoppelde set van een algemene vragenlijst, een voormeting en een nameting. Er werd de deelnemers gevraagd de algemene vragenlijst en voormeting vóór de presentatie in te vullen, en de nameting na afloop van de presentatie in te vullen. Alle vragenlijsten werden volledig anoniem afgenomen. Het inlichtingenformulier, het toestemmingsformulier en de vragenlijsten werden toegevoegd aan de thesis als respectievelijke bijlagen 5, 6 en 7. Voor visuele ondersteuning werd een powerpointpresentatie gebruikt, ontwikkeld in samenwerking met Dr. Van Peer (co-promotor) en Prof. Dr. Coenen (promotor). De presentatie werd vooraf gezamenlijk ingeoefend door de verschillende studenten van de Universiteit Antwerpen, onder leiding van Dr. Van Peer. Zoals eerder vermeld, organiseerde elke HAIO die een thesis schreef van het type "case report klinisch redeneren" zijn of haar eigen LOK-bijeenkomst. De resultaten van de vragenlijsten van de verschillende LOK-bijeenkomsten zullen later worden samengevoegd en gezamenlijk geanalyseerd.

7.2. RESULTATEN

Er namen 7 huisartsen en 1 huisarts in opleiding (HAIO) deel aan deze LOK-bijeenkomst. Aangezien HAIO's de vragenlijsten volgens het protocol niet mochten invullen, werd bij de HAIO geen vragenlijst afgenomen.

7.2.1. ALGEMENE VRAGENLIJST

De algemene vragenlijst onderzocht demografische gegevens, het aantal jaren ervaring als huisarts, eerdere opleidingen over klinisch redeneren en de frequentie en wijze waarop deelnemers de principes van klinisch redeneren toepassen in hun klinische praktijk. Van de 7 deelnemers waren 4 vrouwen en 3 mannen. Zes deelnemers hadden 11 tot 15 jaar ervaring als huisarts, terwijl 1 deelnemer tussen 1 en 5 jaar ervaring had. Alle deelnemers hadden eerder een opleiding gevolgd over "klinisch redeneren." Voor de meerderheid was dit onderdeel van hun opleiding tot arts, terwijl anderen cursussen via het Instituut voor Tropische Geneeskunde, het ICHO of zelfstudie noemden. Op de vraag *"Hoe vaak past u bewust elementen van 'klinisch redeneren' toe in uw klinische praktijk?"* varieerden de antwoorden van "nooit" tot "dagelijks." Het meest voorkomende antwoord op de vraag *"Hoe past u elementen van klinisch redeneren toe?"* was: *"Bewust bij casussen waarbij ik een niet-pluis gevoel heb."* Eén deelnemer gaf aan de principes van klinisch redeneren altijd onbewust te gebruiken. Daarnaast noteerden meerdere deelnemers dat zij de principes van klinisch redeneren toepassen tijdens HAIO-overleg.

7.2.2. VOOR- EN NAMETING

Met de voormeting werd onderzocht in hoeverre de deelnemers zich op dat moment, dus vóór de presentatie, in staat voelden specifieke elementen van klinisch redeneren toe te passen in hun klinische praktijk. Dit werd beoordeeld met een numerieke schaal, waarbij 0 aangaf dat zij zich helemaal niet in staat voelden om een bepaald element toe te passen, 50 aangaf dat zij zich redelijk in staat voelden dit te doen, en 100 betekende dat zij zich volledig in staat voelden het element in hun klinische praktijk toe te passen. De verschillende elementen werden onderverdeeld in 4 categorieën: terminologie, maken van een diagnostisch landschap, bepalen en toepassen van de kracht van argumenten voor een diagnose en bepalen van een drempel om tot (g)een actie over te gaan.

Met de nameting werd voor dezelfde elementen als in de voormeting onderzocht in hoeverre de deelnemers zich ná de presentatie in staat voelden deze toe te passen in hun klinische praktijk, aan de hand van dezelfde schaal.

De gemiddelde scores vóór en ná de presentatie, met hun verschillen en standaarddeviaties, worden respectievelijk zowel numeriek als grafisch weergegeven in tabel 15 en figuur 4.

Uit de resultaten van de voormeting kunnen we concluderen dat de meeste deelnemers zich vóór de presentatie al redelijk tot goed in staat voelden om de meeste elementen van klinisch redeneren in hun praktijk toe te passen. Toch ondervonden zij duidelijke moeilijkheden bij specifieke onderdelen, met name het gebruik van de term *likelihood ratio* en de elementen *op basis van cijfers de kracht van een argument berekenen,* en *toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen*.

Wanneer we de resultaten van de voor- en nameting vergelijken, kunnen we concluderen dat de deelnemers gemiddeld in elk element vooruitgang boekten tijdens de presentatie. De grootste verbeteringen waren te zien in de elementen *nakans*, *aantonende kracht*, *uitsluitende kracht*, *het bepalen van de voorkans of wachtkamerkans van diagnosen*, *het berekenen van de kracht van een argument op basis van cijfers*, en *het toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen*.

De score voor *likelihoodratio* was zowel voor als na de presentatie laag. Met een nascore van 44 had de term *likelihoodratio* veruit de laagste nascore van alle elementen. Dit kan worden verklaard doordat de term *likelihoodratio* tijdens de LOK-presentatie op 27 november 2024 niet specifiek werd toegelicht, aangezien het niet noodzakelijk was deze term uit te leggen om het diagnostisch redeneringsproces te doorlopen, waarbij de termen *aantonende* en *uitsluitende kracht* al werden gebruikt.

Verder viel op dat sommige deelnemers enkele keren een lagere nascore dan voorscore gaven voor een element. Dit gebeurde voor bijna alle elementen in kwestie maximaal één keer. Alleen voor het element *toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel* gebeurde dit twee keer. Het verschil was echter nooit groter dan 10. Of deze negatieve nascores relevant zijn, kan niet met zekerheid worden vastgesteld wegens het lage aantal deelnemers. De negatieve nascores voor het element *"toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel"* kunnen mogelijk wel verklaard worden doordat enkele deelnemers aangaven dat zij dit onderdeel tijdens hun opleiding tot arts anders hadden aangeleerd. Zij gaven aan dat hen ooit was verteld dat een diagnose ook een zekere dringendheid of acuutheid moest bevatten om in de binnencirkel te komen. Het huidige besliskundige model stelt echter dat ook minder acute, maar ernstige en behandelbare aandoeningen, zoals kanker, in de binnencirkel moeten worden geplaatst. Dit verschil in benadering kan mogelijk wat verwarring hebben veroorzaakt.

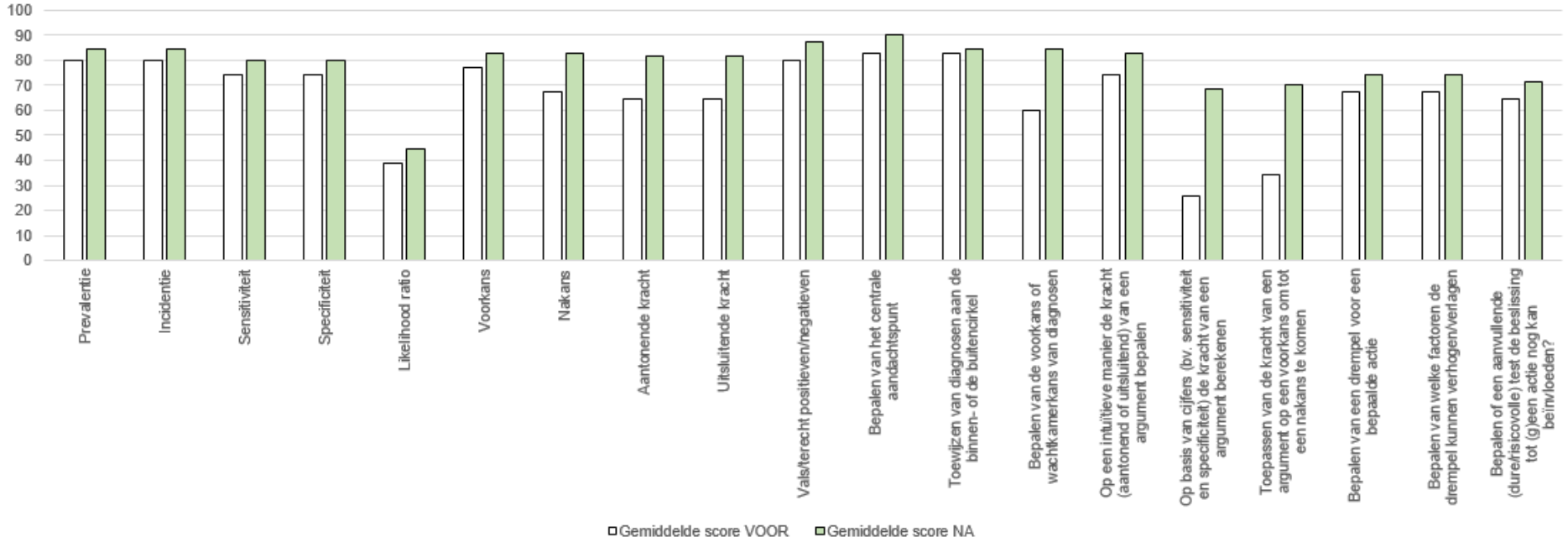
.

Tabel 15: gemiddelde scores vóór en ná de LOK-bijeenkomst met hun verschillen en standaarddeviaties

	Prevalentie	Incidentie	Sensitiviteit	Specificiteit	Likelihood ratio	Voorkans	Nakans	Aantonende kracht	Uitsluitende kracht	Vals/terecht positieven/negatieven	Bepalen van het centrale aandachtspunt	Toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel	Bepalen van de voorkans of wachtkamerkans van diagnosen	Op een intuïtieve manier de kracht (aantonend of uitsluitend) van een argument bepalen	Op basis van cijfers (bv. sensitiviteit en specificiteit) de kracht van een argument berekenen	Toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen	Bepalen van een drempel voor een bepaalde actie	Bepalen van welke factoren de drempel kunnen verhogen/verlagen	Bepalen of een aanvullende (dure/risicovolle) test de beslissing tot (g)een actie nog kan beïnvloeden?
Gemiddelde score VOOR	80,00	80,00	74,29	74,29	38,57	77,14	67,14	64,29	64,29	80,00	82,86	82,86	60,00	74,29	25,71	34,29	67,14	67,14	64,29
Gemiddelde score NA	84,29	84,29	80,00	80,00	44,29	82,86	82,86	81,43	81,43	87,14	90,00	84,29	84,29	82,86	68,57	70,00	74,29	74,29	71,43
Gemiddelde verschil NA-VOOR	4,29	4,29	5,71	5,71	5,71	5,71	15,71	17,14	17,14	7,14	7,14	1,43	24,29	8,57	42,86	35,71	7,14	7,14	7,14
SD score VOOR	24,49	24,49	17,18	17,18	34,36	24,30	23,60	28,78	28,78	14,14	17,04	14,96	32,15	12,72	23,70	32,59	17,04	16,04	19,02
SD score NA	15,12	15,12	11,55	11,55	32,07	11,13	11,13	10,69	10,69	12,54	11,55	15,12	13,97	13,80	10,69	14,14	15,12	12,72	13,45
SD verschil NA-VOOR	11,34	11,34	7,87	7,87	9,76	16,18	24,40	19,76	19,76	7,56	11,13	9,00	21,49	10,69	16,04	21,49	12,54	12,54	12,54

SD = standaarddeviatie; p-waarde = probability value

Figuur 4: grafische weergave van de gemiddelde scores vóór en ná de LOK-bijeenkomst



7.2.3. STATISTIEK

De vraag is uiteraard of de verschillen tussen de voor- en nameting statistisch significant zijn. Gezien de beperkte omvang van deze steekproef is het op dit moment moeilijk om hieruit verregaande, statistisch onderbouwde conclusies te trekken. Zoals eerder aangegeven, zullen in een volgende fase de gegevens van de verschillende LOK's worden samengevoegd om bredere conclusies mogelijk te maken. In afwachting daarvan voerden we echter alvast een verkennende analyse uit op de huidige dataset.

Gezien de beperkte steekproefomvang, die het optreden van uitschieters in de hand werkt en een betrouwbare beoordeling van de normaliteitsaannames bemoeilijkt, werd een parametrische test, zoals de t-test, in dit geval als minder geschikt beschouwd. Daarom werd gekozen voor een niet-parametrische test, namelijk de Wilcoxon Signed Rank test, om na te gaan of de mediaan scores ná de LOK-bijeenkomst significant hoger waren dan vóór de LOK-bijeenkomst. Deze test vereist namelijk geen normaal verdeelde data. We pasten een éénzijdige (rechtse staart) test toe, waarbij nagegaan wordt wat de kans is dat de resultaten ná de LOK-bijeenkomst significant hoger liggen dan de resultaten vóór de LOK-bijeenkomst. De analyse werd uitgevoerd via de online toepassing op volgende website: https://www.statskingdom.com/175wilcoxon_signed_ranks.html. Voor een aantal elementen kon de test helaas niet worden uitgevoerd, omdat de steekproef – en daarmee het aantal bruikbare verschillen – te klein was.

Elementen die wel konden worden getest en waarvan de resultaten significant waren, omvatten: *aantonende kracht* (p-waarde = 0.03), *uitsluitende kracht* (p-waarde = 0.03), *bepalen van de voorkans of wachtkamerkans van diagnosen* (p-waarde = 0.02), *op basis van cijfers (bv. sensitiviteit en specificiteit) de kracht van een argument berekenen* (p-waarde = 0.01) en *toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen* (p-waarde = 0.02). Elementen die eveneens getest konden worden, maar niet significant waren, omvatten: *likelihoodratio* (p-waarde = 0.10), *bepalen van het centrale aandachtspunt* (p-waarde = 0.08), *toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel* (p-waarde = 0.38), *op een intuïtieve manier de kracht (aantonend of uitsluitend) van een argument bepalen* (p-waarde = 0.05) en *bepalen van een drempel voor een bepaalde actie* (p-waarde = 0.10). Voor het testen van de overige elementen was het vereiste minimum aantal paren van vijf ongelijke scores tussen voor- en nameting niet aanwezig, waardoor de calculator een foutmelding gaf en hun verschillen niet op statistische significantie getest konden worden.

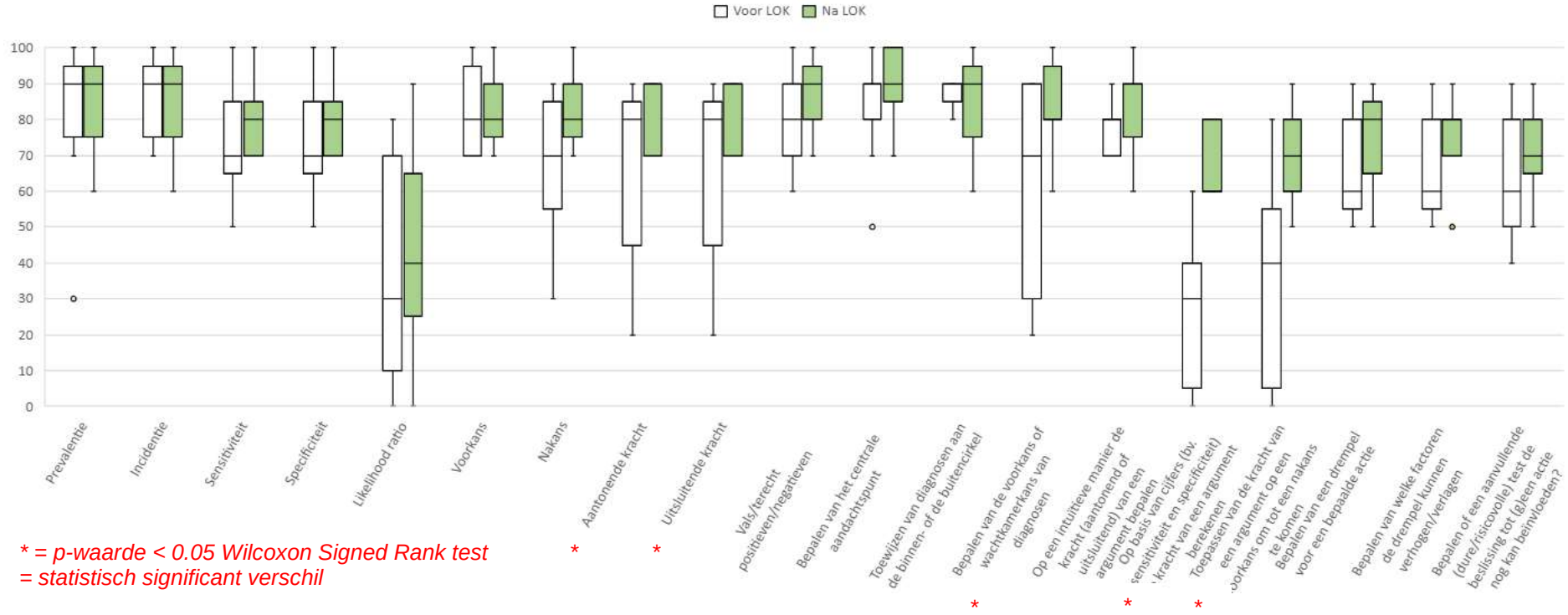
De medianen, eerste en derde kwartielen vóór en ná de LOK-bijeenkomst en hun verschillen worden respectievelijk numeriek en grafisch weergegeven in tabel 15 en figuur 5, waarbij voor de grafische weergave gebruik is gemaakt van een box-and-whiskergrafiek. Voor de kwartielberekening werd de mediaan meegeteld in de respectievelijke datahelften.

Hoewel de Wilcoxon Signed Rank test enkele significante verschillen aantoonde, was de steekproef van deze LOK-bijeenkomst, zoals eerder aangegeven, zeer klein. Daarom is het noodzakelijk om de data van de verschillende LOK-bijeenkomsten te poolen om betrouwbaardere analyses uit te voeren en meer gefundeerde conclusies te trekken.

Tabel 16: medianen, eerste en derde kwartielen vóór en ná de LOK-bijeenkomst

	Prevalentie	Incidentie	Sensitiviteit	Specificiteit	Likelihood ratio	Voorkans	Nakans	Aantonende kracht	Uitsluitende kracht	Vals/terecht positieven/negatieven	Bepalen van het centrale aandachtspunt	Toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel	Bepalen van de voorkans of wachtkamerkans van diagnosen	Op een intuïtieve manier de kracht (aantonend of uitsluitend) van een argument bepalen	Op basis van cijfers (bv. sensitiviteit en specificiteit) de kracht van een argument berekenen	Toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen	Bepalen van een drempel voor een bepaalde actie	Bepalen van welke factoren de drempel kunnen verhogen/verlagen	Bepalen of een aanvullende (dure/risicovolle) test de beslissing tot (g)een actie nog kan beïnvloeden?
Mediaan score VOOR	90,00	90,00	70,00	70,00	30,00	80,00	70,00	80,00	80,00	80,00	90,00	90,00	70,00	80,00	30,00	40,00	60,00	60,00	60,00
1e kwartiel score VOOR	75,00	75,00	65,00	65,00	10,00	70,00	55,00	45,00	45,00	70,00	80,00	85,00	30,00	70,00	5,00	5,00	55,00	55,00	50,00
3e kwartiel score VOOR	95,00	95,00	85,00	85,00	70,00	95,00	85,00	85,00	85,00	90,00	90,00	90,00	90,00	80,00	40,00	55,00	80,00	80,00	80,00
Mediaan score NA	90,00	90,00	80,00	80,00	40,00	80,00	80,00	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00	80,00	90,00	60,00	70,00	80,00	80,00	70,00
1e kwartiel score NA	75,00	75,00	70,00	70,00	25,00	75,00	75,00	70,00	70,00	80,00	85,00	75,00	80,00	75,00	60,00	60,00	65,00	70,00	65,00
3e kwartiel score NA	95,00	95,00	85,00	85,00	65,00	90,00	90,00	90,00	90,00	95,00	100,00	95,00	95,00	90,00	80,00	80,00	85,00	80,00	80,00

Figuur 5: box-and-whiskergrafiek van medianen, eerste en derde kwartielen vóór en ná de LOK-bijeenkomst



** = p-waarde < 0.05 Wilcoxon Signed Rank test*
= statistisch significant verschil

7.3. REFLECTIE

7.3.1 WAT GING ER GOED?

De LOK-bijeenkomst was zorgvuldig voorbereid, wat bijdroeg aan een vlot verloop van de avond. Omdat de meeste deelnemers het inlichtingenformulier al vooraf per e-mail hadden ontvangen, namen ze weinig tijd om het opnieuw door te nemen, waardoor er nauwelijks tijdverlies optrad tijdens de bijeenkomst zelf. De vragenlijsten waren helder opgesteld, wat ervoor zorgde dat deze gemakkelijk en snel konden worden ingevuld. Onze presentatie bleek zeer gebruiksvriendelijk en stimuleerde interactieve deelname. Ook het gezamenlijk opstellen van een 2x2-tabel tijdens de presentatie droeg bij aan de betrokkenheid. De deelnemers waren enthousiast, namen actief deel, en gaven achteraf positieve feedback.

Met slechts zeven deelnemende huisartsen aan deze LOK-bijeenkomst is het nog te vroeg om grootschalige conclusies te trekken. Toch lijken de eerste resultaten veelbelovend. Op het eerste zicht lijkt het organiseren van een LOK-bijeenkomst over klinisch redeneren bij te dragen aan de self-efficacy van huisartsen in het toepassen van klinisch redeneren in hun eigen praktijk. Zoals eerder vermeld, moeten de resultaten van de verschillende LOK-bijeenkomsten, georganiseerd door de verschillende studenten, echter nog worden samengevoegd om tot meer robuuste conclusies te komen en weten we uiteraard ook niet of dit effect van lange duur is en impact heeft op de praktijk

7.3.2. WAT MOET BETER/ANDERS NAAR EEN VOLGENDE LOK TOE?

Een van de deelnemers merkte terecht op dat het inlichtingenformulier vermeldt dat HAIO's de vragenlijsten niet mogen invullen, terwijl de algemene vragenlijst vraagt of de deelnemer huisarts of HAIO is. Dit leidt tot verwarring, en tegen toekomstige LOK-bijeenkomsten zou moeten worden geherevalueerd of deze vraag in de vragenlijst moet blijven of niet. Het feit dat deze vraag er nu wel inzit, biedt echter wel de mogelijkheid om HAIO’s die de vragenlijst per ongeluk hebben ingevuld, achteraf uit de analyse te verwijderen.

Daarnaast werd, zoals hierboven vermeld, de term *likelihoodratio* tijdens de LOK-bijeenkomst van 27 november 2024 niet expliciet toegelicht. Hoewel het gebruik van de termen *aantonende kracht* en *uitsluitende kracht* voldoende is om het diagnostisch redeneerproces te doorlopen, kan het toch nuttig zijn om de term *likelihoodratio* bij toekomstige bijeenkomsten wel uit te leggen. Deze term komt immers vaak voor in wetenschappelijke literatuur. De resultaten van de voor- en nameting van deze bijeenkomst laten bovendien zien dat deze term onvoldoende bekend is bij de deelnemers, wat het belang benadrukt om deze in de toekomst toch toe te lichten.

8. EINDCONCLUSIE

Voor deze thesis werd er een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de klinische argumenten voor meningitis, werd er een casus over meningitis besliskundig uitgewerkt en werd er een LOK-bijeenkomst over klinisch redeneren gegeven waarbij er onder andere gepeild werd naar het klinisch redeneervermogen van de deelnemende huisartsen.

Het literatuuronderzoek toonde aan dat het erg moeilijk is de aan- of afwezigheid van meningitis te voorspellen louter op basis van klinische argumenten. Alleen wanneer koorts, nekstijfheid, verandering in mentale status én hoofdpijn afwezig zijn, wordt gesteld dat de diagnose meningitis relatief veilig kan worden uitgesloten. Verder is geen enkel argument voldoende in staat om de aan- of afwezigheid van meningitis nauwkeurig te voorspellen. Dit geldt zowel voor individuele symptomen, de klassieke triade als voor tekenen van meningeale prikkeling. Verder is het ook erg moeilijk klinisch te differentiëren tussen virale en bacteriële meningitis. Er wordt dan ook aangeraden de keuze om al dan niet over te gaan tot lumbaalpunctie niet te laten afhangen van de aan- of afwezigheid van afzonderlijke symptomen of tekenen, en bij het vermoeden van meningitis altijd over te gaan tot een lumbaalpunctie. Dit vermoeden moet gebaseerd worden op het totale klinische beeld, inclusief symptomen, meningeale tekenen, en de klinische verdenking van de arts. Een insteek voor toekomstig onderzoek is het overlappend patroon tussen de verschillende meningeale prikkelingstesten te onderzoeken.

Bij het uitwerken van de casus over meningitis volgens het klinisch redeneermodel werd de actiedrempel in het diagnostisch diagram niet bereikt, vanwege de combinatie van een lage voorkans en het ontbreken van bruikbare klinische argumenten. In dergelijke situaties, waarbij het door deze combinatie van factoren moeilijk is de actiedrempel te bereiken, kan het nemen van een beslissing op basis van een "niet-pluisgevoel" mogelijk een geschiktere aanpak zijn.

Uit de resultaten van de LOK-bijeenkomst kunnen we concluderen dat het grootste deel van de deelnemers zich vóór de presentatie al redelijk tot goed in staat voelde om de meeste elementen van klinisch redeneren in hun praktijk toe te passen. Toch ondervonden zij duidelijke moeilijkheden bij specifieke onderdelen, met name het gebruik van de term likelihoodratio, het op basis van cijfers de kracht van een argument berekenen, en het toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen. Na de LOK-bijeenkomsten beoordeelden de deelnemers hun eigen klinisch redeneervermogen over de hele lijn hoger dan vóór de bijeenkomst, wat doet vermoeden dat er wel degelijk een leereffect is van dergelijke LOK-bijeenkomst. Aangezien het aantal deelnemers aan deze LOK-bijeenkomst beperkt was, is het echter noodzakelijk om de resultaten te combineren met die van andere LOK-bijeenkomsten om tot meer onderbouwde conclusies te komen.

9. REFERENTIES

1. Van den Ende J. Klinisch redeneren: van model naar competentie. 2e editie. Leuven: Acco; 2022. 168 p.

2. Van den Ende J. et al. Open artikelenreeks: Klinisch redeneren. Tijdschr Geneeskd. 2020;76(18-23).

3. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. Psychol Rev. 1977;84(2):191-215.

4. Hasbun R. Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults [Internet]. UpToDate; 2024 [Laatst gewijzigd op 11 Oktober 2022, geraadpleegd op 19 Mei 2024]. Beschikbaar via: Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults - UpToDate.

5. Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, et al. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study. Clin Neurol Neurosurg. 2010;112(9):752-7.

6. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):339-47.

7. Cantu RM, Das M. Viral Meningitis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 2024 [Laatst gewijzigd op 7 Augustus 2023, geraadpleegd op 19 Mei 2024]. Beschikbaar via: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545217/.

8. Hasbun R. Aseptic meningitis in adults [Internet]. UpToDate; 2024 [Laatst gewijzigd op 28 Maart 2024, geraadpleegd op 19 Mei 2024]. Beschikbaar via: https://www.uptodate.com/contents/aseptic-meningitis-in-adults.

9. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. Brain. 2023;146(9):3816-25.

10. Attia J, Hatala R, Cook DJ, et al. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? Jama. 1999;282(2):175-81.

11. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. N Engl J Med. 2004;351(18):1849-59.

12. Nakao JH, Jafri FN, Shah K, et al. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. Am J Emerg Med. 2014;32(1):24-8.

13. Fellner A, Goldstein L, Lotan I, et al. Meningitis without meningeal irritation signs: What are the alerting clinical markers? J Neurol Sci. 2020;410:116663.

14. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, et al. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. J Pediatr. 1999;134(6):725-9.

15. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Bacterële meningitis. Richtlijnendatabase; 8 Juli 2022. 96 p.

16. Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, et al. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. Neurology. 2010;75(17):1533-9.

17. De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002;347(20):1549-56.

18. Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. N Engl J Med. 2004;351(18):1826-8.

19. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med. 1998;129(11):862-9.

20. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med. 1993;328(1):21-8.

21. BMJ Knowledge Centre. Diagnostic test studies: assessment and critical appraisal [Internet]. BMJ Best Practice; Geraadpleegd op 14 mei 2024. Beschikbaar via: https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/diagnostic-test-studies-assessment-and-critical-appraisal/.

22. Akaishi T, Kobayashi J, Abe M, et al. Sensitivity and specificity of meningeal signs in patients with meningitis. J Gen Fam Med. 2019;20(5):193-8.

23. Iguchi M, Noguchi Y, Yamamoto S, et al. Diagnostic test accuracy of jolt accentuation for headache in acute meningitis in the emergency setting. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(6):CD012824.

24. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, et al. The Diagnostic Accuracy of Kernig's Sign, Brudzinski's Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis. Clin Infect Dis. 2002;35(1):46-52.

25. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2020;105(1):46-9.

26. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. J Clin Epidemiol. 2014;67(1):46-51.

27. Van Honshoven E, Van den Ende J, Coenen S. Het "snelle en trage denken" van Daniel Kahneman: een aardbeving in het land van klinisch redeneren. Tijdschr Geneeskd. 2020;76(18):881-884.

28. INTEGO-Tool: voor het berekenen van incidentie- en prevalentiecijfers [Internet]. KU Leuven; 2024 [Geraadpleegd op 8 Mei 2024]. Beschikbaar via: https://www.intego.be/resultaten/tool.

29. Family Medicine Network (FaMe-net). Explore epidemiologic data from FaMe-Net [Internet]. 2021 [Geraadpleegd op 10 mei 2024]. Beschikbaar via: https://famenet.nl/morbidity-data/#age.

30. Vanhommerig J, Overbeek L. Nivel-cijfers ziekten op jaarbasis - hoe gezond is Nederland? Uit de registraties van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn [Internet]. Utrecht: Nivel; Laatst gewijzigd op 2 Mei 2024 [Geraadpleegd op 08 Mei 2024]. Beschikbaar via: https://www.nivel.nl/nl/zorg-en-ziekte-in-cijfers/cijfers-ziekten-op-jaarbasis.

31. Van den Ende J, Coenen S, Boeckx J. Argumenten wegen en toepassen. Tijdschr Geneeskd. 2020;76(21):1083-1090.

32. Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, et al. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. Bmj. 2012;345:e6144.

10. BIJLAGEN

Bijlage 1: ruwe data en originele resultaten artikels

Bijlage 2: checklist CARE reporting guideline

Bijlage 3: inlichtingenformulier case report – versie 6 (18/02/2024)

Bijlage 4: toestemmingsformulier case report – versie 6 (18/02/2024)

Bijlage 5: inlichtingenformulier LOK klinisch redeneren – versie 7 (14/11/2024)

Bijlage 6: toestemmingsformulier LOK klinisch redeneren – versie 7 (14/11/2024)

Bijlage 7: vragenlijsten LOK klinisch redeneren – versie 1 (14/11/2024)

BIJLAGE 1

RUWE DATA EN ORIGINELE RESULTATEN ARTIKELS

1. AKAISHI ET AL. (22)

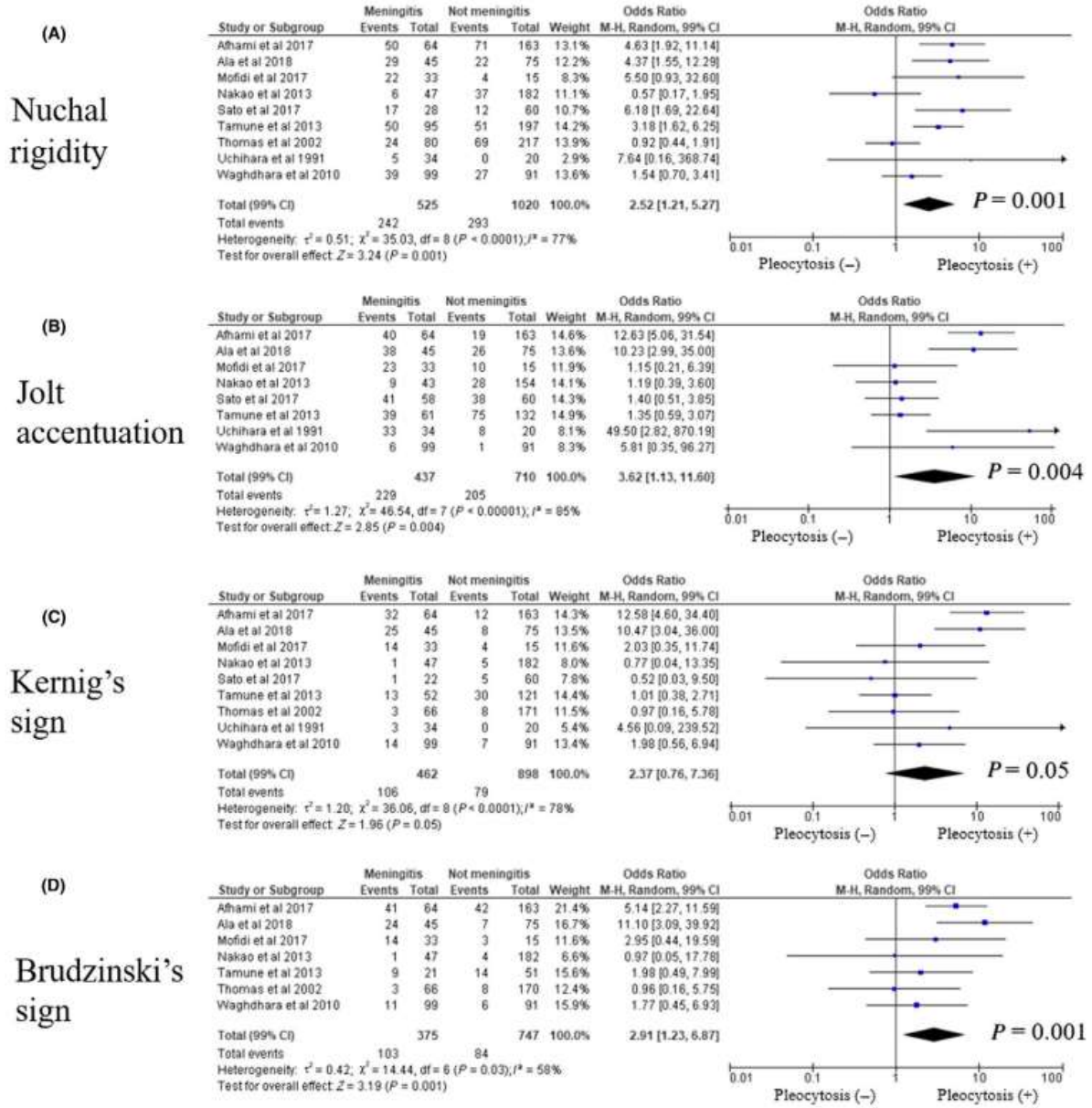


FIGURE 2 Forest plots of physical examination tests in meningitis. Examinations other than Kernig's sign showed a significant odds ratio for the prediction of pleocytosis in the cerebrospinal fluid

TABLE 2 Calculated effect sizes for each of the studied diagnostic examinations

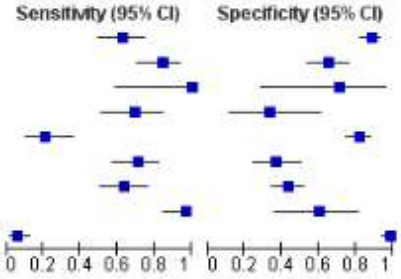
	Datasets (n)	τ^2	I^2 [%]	Sensitivity (99% CI)	Specificity (99% CI)	LR+ (99% CI)	LR− (99% CI)	Odds ratio (99% CI)	*P*-values
Nuchal rigidity	9	0.51	77	46.1% (40.5-51.7)	71.3% (67.6-74.9)	1.60 (1.35-1.91)	0.76 (0.67-0.85)	2.52 (1.21-5.27)	0.001
Jolt accentuation	8	1.27	85	52.4% (46.2-58.6)	71.1% (66.7-75.5)	1.81 (1.50-2.20)	0.67 (0.58-0.77)	3.62 (1.13-11.60)	0.004
Kernig's sign	9	1.20	78	22.9% (17.9-28.0)	91.2% (88.8-93.6)	2.61 (1.83-3.71)	0.84 (0.79-0.91)	2.37 (0.76-7.36)	0.05
Brudzinski's sign	7	0.42	58	27.5% (21.5-33.4)	88.8% (85.8-91.7)	2.44 (1.74-3.44)	0.82 (0.75-0.89)	2.91 (1.23-6.87)	0.001

Abbreviations: CI, confidence interval; LR+, positive likelihood ratio; LR−, negative likelihood ratio.

2. IGUCHI ET AL. [23]

Figure 3. Forest plot of jolt accentuation of headache. The squares mean the sensitivity and specificity of one study, the black line the confidence interval.
Abbreviations: FN: false-negative; FP: false-positive; TN: true-negative; TP: true-positive

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Afhami 2017	40	19	24	144	0.63 [0.50, 0.74]	0.88 [0.82, 0.93]
Ala 2018	38	26	7	49	0.84 [0.71, 0.94]	0.65 [0.53, 0.76]
Aminzadeh 2010	7	2	0	5	1.00 [0.59, 1.00]	0.71 [0.29, 0.96]
Mofidi 2016	23	10	10	5	0.70 [0.51, 0.84]	0.33 [0.12, 0.62]
Nakao 2014	9	28	34	126	0.21 [0.10, 0.36]	0.82 [0.75, 0.88]
Sato 2017	41	38	17	22	0.71 [0.57, 0.82]	0.37 [0.25, 0.50]
Tamune 2013	39	75	22	57	0.64 [0.51, 0.76]	0.43 [0.35, 0.52]
Uchihara 1991	33	8	1	12	0.97 [0.85, 1.00]	0.60 [0.36, 0.81]
Waghdhare 2010	6	1	93	90	0.06 [0.02, 0.13]	0.99 [0.94, 1.00]



SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Accuracy of jolt accentuation of headache for diagnosing acute meningitis in the emergency setting

Patients/population: people of any age with suspected acute meningitis in the emergency setting
Prior testing: clinical information would act as prior test
Index test: jolt accentuation of headache
Alternative tests: nuchal rigidity, Kernig's sign, Brudzinski's sign, and neck flexion test
Importance: knowledge of the sensitivity of jolt accentuation of headache would help answer the clinical question whether patients suspected to have acute meningitis avoid lumbar puncture or not
Reference standard: cerebrospinal fluid pleocytosis, proof of causative agents, and confirmed by autopsy
Studies: cross-sectional studies
Pooled sensitivity: 65.3% (95% CI 37.3 to 85.6%); pooled specificity: 70.4% (95% CI 47.7 to 86.1)

Test result	Implications in 100 patients suspected to have acute meningitis in emergency setting (95% CI)		Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	At pre-test probability of 30%*	At pre-test probability of 60%*			
	30 acute meningitis cases out of 100 tested	60 acute meningitis cases out of 100 tested			
Correctly detected (true positives)	20 (11 to 26)**	39 (22 to 51)**	1161 (9)	⊕◯◯◯ Very low[a,b,c,d,e]	All studies were of poor methodological quality and gave high concern about applicability in patient selection domain of quality assessment. Concern about bias in the index test was mainly due to knowledge of the results of the alternative test. The methodological quality was also poor in the flow and timing domains of quality assessment. The reference standard used for all studies was cerebrospinal analysis including fluid pleocytosis, and concern about applicability was low. Additional sensitivity analysis showed that the main results of the systematic review were not robust.
Missed (false negatives)	10 (4 to 19)**	21 (9 to 38)**			
Correctly excluded (true negatives)	49 (33 to 60)**	28 (19 to 34)**	1161 (9)	⊕◯◯◯ Very low[a,b,c,d,e]	
Test positive, but not acute meningitis (false positives)	21 (10 to 37)**	12 (6 to 21)**			

CI: confidence interval

[a]Risk of bias: based on the results of QUADAS-2, we downgraded the certainty of the evidence by two levels.
[b]Inconsistency: because point estimates were substantially different amongst studies, we downgraded the certainty of the evidence by two levels.

3. NAKAO ET AL. [12]

Table 2
Clinical presentation, subjects receiving LP

	All (n = 230)	No pleocytosis (n = 183)	Pleocytosis (n = 47)	*P*
Clinical characteristics				
Headache	197/230 (85.7%)	154/183 (84.2%)	43/47 (91.5%)	.20
Reported fever	90/230 (39.1%)	76/183 (41.5%)	14/47 (29.8%)	.18
Temperature ≥100.4°F	56/223 (25.1%)	49/176 (27.8%)	7/47 (14.9%)	.09
Reported fever or measured temperature ≥100.4°F	90/230 (39.1%)	76/183 (41.5%)	14/47 (29.8%)	.18
Jolt accentuation	37/197 (18.8%)	28/154 (18.2%)	9/43 (20.9%)	.66
Kernig sign	6/229 (2.6%)	5/182 (2.7%)	1/47 (2.1%)	1.00
Brudzinski sign	5/229 (2.2%)	4/182 (2.2%)	1/47 (2.1%)	1.00
Nuchal rigidity	43/229 (18.8%)	37/182 (20.3%)	6/47 (12.8%)	.30
Focal neurologic deficit	9/229 (3.9%)	8/182 (4.4%)	1/47 (2.1%)	.69
Vomiting	30/229 (13.1%)	28/182 (15.4%)	2/47 (4.3%)	.05
Rash	8/229 (3.5%)	7/182 (3.8%)	1/47 (2.1%)	1.00
Physician suspicion				
Bacterial meningitis	130/230 (56.5%)	109/183 (59.6%)	21/47 (44.7%)	.07
CSF results				
WBC count, mean WBCs/HPF	26.9 (n = 230)	0.7 (n = 183)	129.0 (n = 47)	.00
WBC count, median WBCs/HPF	1	0	44	–
Glucose level, mean mg/dL	64.2 (n = 228)	64.16 (n = 181)	60.49 (n = 47)	.15
Glucose level, median mg/dL	61	61	58	–
Protein level, mean mg/dL	49.8 (n = 229)	42.87 (n = 182)	76.77 (n = 47)	.00
Protein level, median mg/dL	42	39	66	–
Culture growth positive	8/230 (3%)	5/183 (3%)	3/47 (6%)	.21

Table 3
Predicting pleocytosis among subjects receiving LP

	Sensitivity (0.95 CI)	Specificity (0.95 CI)	LR+	LR−
Headache (n = 230)	91% (88-95)	16% (11-21)	1.1	0.5
Fever (n = 230)	30% (24-36)	58% (52-65)	0.7	1.2
Jolt accentuation (n = 197)	21% (15-27)	82% (76-87)	1.2	1.0
Kernig sign (n = 229)	2% (0-4)	97% (95-99)	0.8	1.0
Brudzinski sign (n = 229)	2% (0-4)	98% (96-100)	1.0	1.0
Nuchal rigidity (n = 229)	13% (8-17)	80% (74-85)	0.6	1.1
Focal neurologic deficit (n = 229)	2% (0-4)	96% (93-98)	0.5	1.0
Vomiting (n = 229)	4% (2-7)	85% (80-89)	0.3	1.1
Rash (n = 229)	2% (0-4)	96% (94-99)	0.6	1.0
Physician suspicion (n = 230)	44% (31-59)	40% (33-47)	0.8	1.4

Abbreviation: 0.95 CI, 95% confidence interval.

4. VAN DE BEEK ET AL. [11]

Table 1. Characteristics of the Study Population.*

Characteristic	Episodes of Meningitis (N=696)	Characteristic	Episodes of Meningitis (N=696)
Age — yr	50±20	Triad of fever, neck stiffness, and change in mental status — no. (%)	305 (44)
Male sex — no. (%)	345 (50)	Focal neurologic deficits — no. (%)	233 (33)
History of meningitis — no. (%)	37 (5)	Cranial-nerve palsy — no./no. evaluated (%)	
Duration of symptoms <24 hr — no./no. evaluated (%)	317/661 (48)	3rd nerve	24/648 (4)
Seizures — no./no. evaluated (%)	32/666 (5)	6th nerve	21/641 (3)
Pretreated with antibiotics — no. (%)	64 (9)	7th nerve	12/651 (2)
Predisposing conditions — no. (%)		8th nerve	36/550 (7)
Otitis or sinusitis	176 (25)	Aphasia — no./no. evaluated (%)	121/532 (23)
Pneumonia	83 (12)	Hemiparesis — no./no. evaluated (%)	49/682 (7)
Immunocompromise†	114 (16)	Papilledema — no./no. evaluated (%)	13/386 (3)
HIV-positive‡	4 (1)	Indexes of CSF inflammation	
Symptoms on presentation		Opening pressure — mm of water¶	370±130
Headache — no./no. evaluated (%)	544/626 (87)	White-cell count‖	
Nausea — no./no. evaluated (%)	449/610 (74)	Mean — cells/mm³	7753±14,736
Neck stiffness — no./no. evaluated (%)	569/685 (83)	<100/mm³ — no./no. evaluated (%)	47/645 (7)
Rash — no./no. evaluated (%)	176/683 (26)	100–999/mm³ — no./no. evaluated (%)	93/645 (14)
Systolic blood pressure — mm Hg	144±33	>999/mm³ — no./no. evaluated (%)	505/645 (78)
Diastolic blood pressure — mm Hg	79±20	Protein — g/liter	4.9±4.5
Body temperature		CSF:blood glucose ratio	0.2±0.2
Mean — °C	38.8±1.2	Positive blood culture — no./no. evaluated (%)**	404/611 (66)
≥38°C — no./no. evaluated (%)	522/678 (77)	Blood chemical tests	
Score on Glasgow Coma Scale§		ESR — mm/hr††	46±37
Mean	11±3	C-reactive protein — mg/liter‡‡	225±132
<14 (indicating change in mental status) — no. (%)	477 (69)	Thrombocyte count — platelets/mm³§§	198,000±100,000
<8 (indicating coma) — no. (%)	96 (14)		

* The study included 671 patients who had a total of 696 episodes of community-acquired meningitis. Plus–minus values are means ±SD. CSF denotes cerebrospinal fluid.
† Immunocompromise was defined by the use of immunosuppressive drugs, a history of splenectomy, or the presence of diabetes mellitus or alcoholism, as well as patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV).
‡ The number of patients tested for HIV infection is unknown.
§ Scores on the Glasgow Coma Scale can range from 3 to 15, with 15 indicating a normal level of consciousness. Glasgow Coma Scale scores were evaluated in 694 patients; 1 patient with pneumococcal meningitis and 1 with meningococcal meningitis were not evaluated.
¶ The CSF pressure was measured in 216 patients.
‖ The CSF leukocyte count was determined in 659 patients; CSF specimens from 14 patients had too many leukocytes for an exact count to be performed.
** Blood culture was performed in 611 patients.
†† The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined in 549 patients.
‡‡ C-reactive protein levels were determined in 394 patients.
§§ The thrombocyte count was determined in 653 patients.

5. BIJLSMA ET AL. [6]

	Data
Age (years)	61 (47–69)
Men	707/1412 (50%)
History of meningitis	93/1396 (7%)
Symptoms <24 h	636/1353 (47%)
Seizures	98/1353 (7%)
Pretreatment with antibiotics	152/1377 (11%)
Otitis or sinusitis	480/1404 (34%)
Pneumonia	122/1347 (9%)
Endocarditis	17/1346 (1%)
Cerebrospinal fluid leak	39/1374 (3%)
Immunosuppressive drugs	107/1391 (8%)
History of splenectomy	32/1412 (2%)
History of cancer	173/1407 (12%)
Diabetes	171/1394 (12%)
HIV positive	12/1412 (1%)
Alcoholism	82/1412 (6%)
Symptoms and signs on presentation	
Headache	1015/1223 (83%)
Nausea	713/1159 (62%)
Neck stiffness	977/1322 (74%)
Rash	116/1412 (8%)
Heart rate (beats per min)*	100 (84–112)
Systolic blood pressure (mm Hg)†	142 (125–163)
Diastolic blood pressure (mm Hg)†	80 (69–90)
Body temperature (°C)	38·9 (37·9–39·6)
≥38°C	1033/1391 (74%)
Score on Glasgow Coma Scale	11 (9–14)
<14 (altered mental status)	996/1403 (71%)
<8 (coma)	185/1403 (13%)
Triad fever, neck stiffness, or altered mental status	563/1389 (41%)
Cranial nerve palsy	109/1245 (9%)
Aphasia, hemiparesis, or monoparesis	268/1221 (22%)
Indices of CSF inflammation	
Opening pressure >400 mm water	253/480 (53%)
White cell count (cells per µL)	2310 (547–6840)
<100	149/1352 (11%)
100–999	316/1352 (23%)
≥999	887/1352 (66%)
Protein (g/L)‡	3·9 (2·3–6·0)
CSF:blood glucose ratio§	0·04 (0·0–0·3)
Positive Gram stain	1057/1245 (85%)
Positive blood culture	927/1243 (75%)

(Table 1 continues on next page)

6. PETERSEN ET AL. [9]

Table 2 Clinical features of adults with viral meningitis

Clinical features	All viral meningitis[a] n = 1066	Confirmed viral meningitis n = 783	EVs n = 419	HSV-2 n = 171	VZV n = 162	Miscellaneous viruses n = 31	Unidentified pathogen n = 283
Age, years	33 (27–44)	33 (27–43)	32 (28–35)	36 (27–49)	46 (27–69)	41 (27–51)	33 (26–46)
Sex, female	576/1066 (54)	419/783 (54)	195/419 (47)	131/171 (77)	81/162 (50)	12/31 (39)	157/283 (55)
Full-time occupation	852/1023 (83)	630/747 (84)	380/405 (94)	128/162 (79)	95/151 (63)	27/29 (93)	222/276 (80)
Immunosuppression	83/1066 (8)	62/783 (8)	11/419 (3)	13/171 (8)	32/162 (20)	6/31 (19)	21/283 (7)
Duration of symptoms, days	2 (1–5)	2 (1–4)	2 (1–3)	1 (1–3)	4 (2–6)	5 (3–14)	3 (1–6)
Prodromal gastrointestinal symptoms	133/991 (13)	96/722 (13)	66/385 (17)	13/158 (8)	12/152 (8)	5/27 (19)	37/269 (14)
Prodromal airway symptoms	141/985 (14)	94/718 (13)	60/384 (16)	18/157 (11)	15/150 (10)	1/27 (4)	47/267 (18)
Shingles	104/897 (12)	100/670 (15)	4/350 (1)	6/145 (4)	90/149 (60)	0/26 (0)	4/227 (2)
GCS score <15[b]	65/1029 (6)	40/755 (5)	13/401 (3)	8/168 (5)	19/157 (12)	0/29 (0)	25/274 (9)
History of fever	691/971 (71)	522/707 (74)	308/379 (81)	113/153 (74)	77/146 (53)	24/29 (83)	169/264 (64)
Temperature ≥38°C	432/1031 (42)	337/763 (44)	198/409 (48)	75/167 (45)	51/159 (32)	13/28 (46)	95/268 (35)
Headache	1005/1061 (95)	740/780 (95)	414/418 (99)	161/170 (95)	139/162 (86)	26/30 (87)	265/281 (94)
Hyperacusis or photophobia	660/987 (67)	508/721 (70)	303/394 (77)	120/157 (76)	73/146 (50)	12/24 (50)	152/266 (57)
Neck stiffness	371/1028 (36)	299/755 (40)	156/408 (38)	92/162 (57)	42/156 (27)	9/29 (31)	72/273 (26)
Triad of signs and symptoms[c]	264/960 (28)	215/702 (31)	118/385 (31)	68/151 (45)	24/143 (17)	5/23 (22)	49/258 (19)
≥2 signs and symptoms[d]	835/955 (87)	624/698 (89)	361/383 (94)	138/150 (92)	105/142 (74)	20/23 (87)	211/257 (82)
Blood leucocytes, cells × 10^9/l	8.3 (6.6–10.4)	8.2 (6.6–10.1)	8.5 (6.9–10.1)	8.4 (6.9–10.5)	7.7 (6.2–9.5)	8.1 (6.4–10.8)	8.8 (6.6–11.2)
C-reactive protein, mg/l	5 (2–15)	5 (2–13)	8 (3–17)	3 (1–6)	3 (1–8)	6 (3–30)	4 (1–25)
CSF leucocyte count, cells/μl	160 (60–358)	180 (68–417)	135 (59–278)	374 (162–670)	233 (76–443)	104 (35–296)	117 (42–234)
CSF neutrophil percentage	7 (1–31)	8 (1–30)	24 (6–55)	3 (1–9)	1 (0–4)	4 (0–19)	4 (0–33)
CSF to blood glucose ratio	0.55 (0.48–0.62)	0.54 (0.48–0.61)	0.57 (0.51–0.62)	0.52 (0.45–0.57)	0.50 (0.45–0.57)	0.54 (0.48–0.61)	0.58 (0.52–0.64)
CSF lactate, mmol/l	2.3 (2.0–2.8)	2.4 (2.1–2.9)	2.2 (2.0–2.6)	3.1 (2.6–3.9)	2.5 (2.2–3.0)	2.3 (1.8–2.9)	2.0 (1.7–2.4)
CSF protein, g/l	0.70 (0.50–1.00)	0.73 (0.51–1.07)	0.60 (0.48–0.78)	1.10 (0.78–1.50)	1.00 (0.67–1.49)	0.80 (0.50–1.38)	0.59 (0.44–0.82)

Quantitative data are presented as median (IQR) and categorical data are presented as *n*/*N* (%).

[a] Including presumed viral meningitis without an identified pathogen.

[b] Glasgow Coma Scale (GCS) score <15 for <24 h.

[c] Triad of headache, neck stiffness and hyperacusis or photophobia.

[d] Signs and symptoms were headache, neck stiffness, hyperacusis or photophobia and a history of fever or measured fever.

7. THOMAS ET AL. [24]

Table 1. Baseline characteristics of and clinical presentation for 297 patients with suspected meningitis.

Characteristic	Patients without meningitis	Patients with meningitis[a]	All patients
At baseline			
Age, median years (range)	41 (18–93)	37 (22–92)	40 (18–93)
No. (%) of patients >60 years old	37/217 (17)	9/80 (11)	46/297(15)
Sex, *n*/*N* (%)			
Male	97/217 (45)	37/80 (46)	134/297 (45)
Female	120/217 (55)	43/80 (54)	163/297 (55)
Ethnicity, *n*/*N* (%)			
White	104/217 (48)	51/80 (64)	155/297 (52)
Black	68/217 (31)	21/80 (26)	89/297 (30)
Hispanic	40/217 (18)	7/80 (9)	47/297 (16)
Other	5/217 (2)	1/80 (1)	6/297 (2)
Immunocompetence, *n*/*N* (%)			
Unimpaired	162/217 (75)	63/80 (79)	225/297 (76)
Immunocompromised			
HIV positive	38/217 (18)	12/80 (15)	50/297 (17)
Immunosuppressed	17/217 (8)	5/80 (6)	22/297 (7)
Clinical presentation, *n*/*N* (%)			
Clinical history[b]			
Headache[c]	168/207 (81)	69/75 (92)	237/282 (84)
Fever	144/216 (67)	55/78 (71)	199/294 (68)
Nausea and vomiting[d]	113/213 (53)	54/77 (70)	167/290 (58)
Photophobia	105/206 (51)	43/75 (57)	148/281 (53)
Stiff neck	97/217 (45)	38/79 (48)	135/296 (46)
Focal motor deficit	20/210 (10)	5/78 (6)	25/288 (9)
Focal sensory deficit	11/206 (5)	2/76 (3)	13/282 (5)
Seizure	12/214 (6)	7/79 (9)	19/293 (6)
Signs			
Temperature >38°C	112/217 (52)	34/80 (43)	146/297 (49)
Glasgow Coma Scale score <13	16/217 (7)	8/80 (10)	24/297 (8)
Nuchal rigidity	69/217 (32)	24/80 (30)	93/297 (31)
Kernig's sign[e]	8/171 (5)	3/66 (5)	11/237 (5)
Brudzinski's sign[e]	8/170 (5)	3/66 (5)	11/236 (5)
CSF analysis findings			
WBC count, mean WBCs/mL (±SD)	1 (±1)	359 (±1543)	97 (±813)
Protein level, mean mg/dL (±SD)[f]	44 (±37)	90 (±102)	57 (±65)
Glucose level, mean mg/dL (±SD)	69 (±28)	64 (±40)	68 (±32)

NOTE. Because of rounding, the sum of percentages may not be 100%.

[a] Defined as ≥6 WBCs/mL of CSF.
[b] Clinical history data were not available for some patients.
[c] Statistically significant difference between patients with and patients without meningitis; $P = .028$.
[d] Statistically significant difference between patients with and patients without meningitis; $P = .009$.
[e] *N* is the no. of patients examined before lumbar puncture was done.
[f] Statistically significant difference between patients with and patients without meningitis; $P = .0002$.

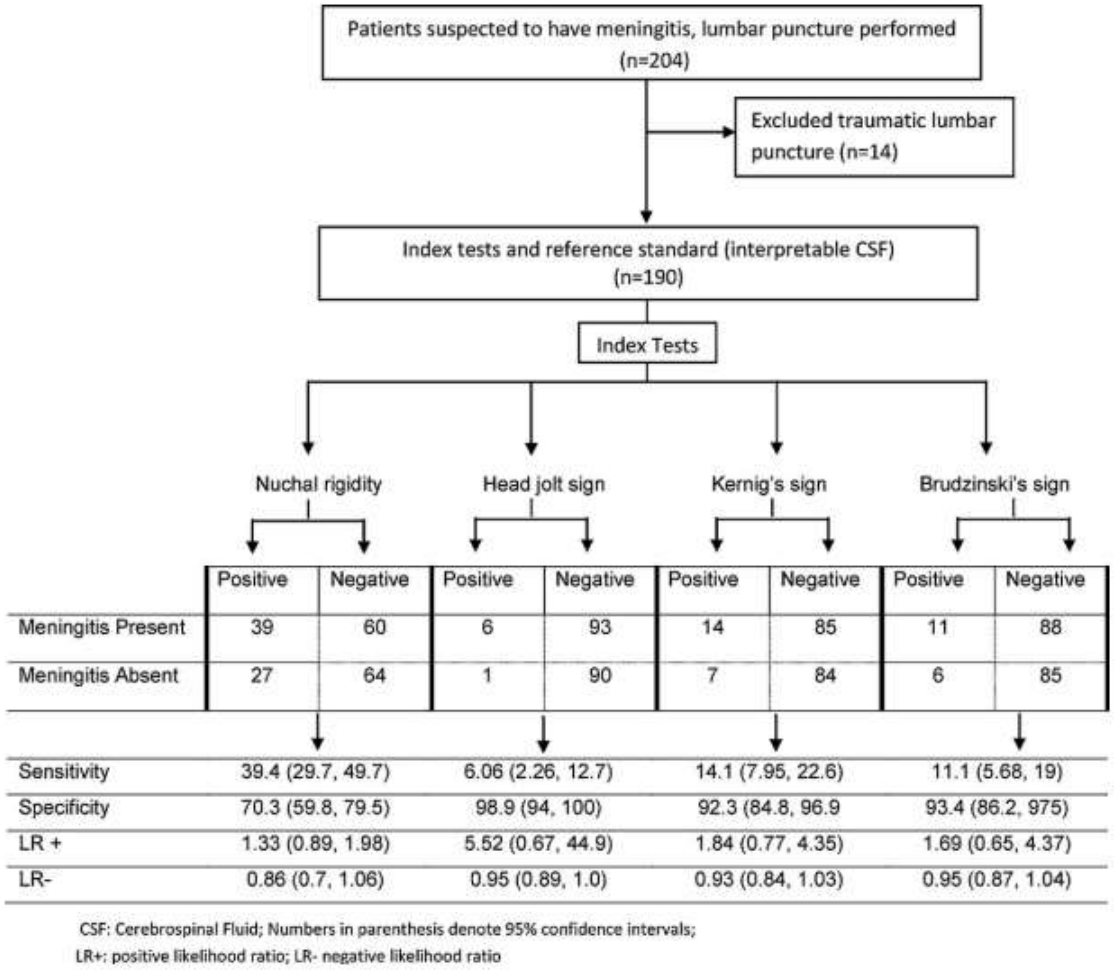
Table 3. Diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity for patients with suspected meningitis who were examined for any of these 3 signs before lumbar puncture was done.

	No. of patients		
Sign	With meningitis[a]	Without meningitis	All
Kernig's[b]			
Present	3	8	11
Absent	63	163	226
Brudzinski's[c]			
Present	3	8	11
Absent	63	162	225
Nuchal rigidity[d]			
Present	24	69	93
Absent	56	148	204

NOTE. LR^-, likelihood ratio for a negative test result; LR^+, likelihood ratio for a positive test result.

[a] Defined as ≥6 WBCs/mL of CSF.
[b] Sensitivity, 5%; specificity, 95%; positive predictive value, 27%; negative predictive value, 72%, LR^+, 0.97; LR^-, 1.0; ratio of LR^+ to LR^-, 0.97.
[c] Sensitivity, 5%; specificity, 95%; positive predictive value, 27%; negative predictive value, 72%; LR^+, 0.97; LR^-, 1.0; ratio of LR^+ to LR^-, 0.97.
[d] Sensitivity, 30%; specificity, 68%; positive predictive value, 26%; negative predictive value, 73%; LR^+, 0.94; LR^-, 1.02; ratio of LR^+ to LR^-, 0.92.

8. WAGHDHARE ET AL. [5]



	Nuchal rigidity		Head jolt sign		Kernig's sign		Brudzinski's sign	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Meningitis Present	39	60	6	93	14	85	11	88
Meningitis Absent	27	64	1	90	7	84	6	85
Sensitivity	39.4 (29.7, 49.7)		6.06 (2.26, 12.7)		14.1 (7.95, 22.6)		11.1 (5.68, 19)	
Specificity	70.3 (59.8, 79.5)		98.9 (94, 100)		92.3 (84.8, 96.9		93.4 (86.2, 975)	
LR +	1.33 (0.89, 1.98)		5.52 (0.67, 44.9)		1.84 (0.77, 4.35)		1.69 (0.65, 4.37)	
LR-	0.86 (0.7, 1.06)		0.95 (0.89, 1.0)		0.93 (0.84, 1.03)		0.95 (0.87, 1.04)	

CSF: Cerebrospinal Fluid; Numbers in parenthesis denote 95% confidence intervals;
LR+: positive likelihood ratio; LR- negative likelihood ratio

Fig. 1. Study flow and diagnostic accuracy of physical signs for detecting meningitis.

9. FELLNER ET AL. (13)

Table 1
Clinical features which suggest active meningitis despite lack of meningeal irritation signs - comparison between groups 1 and 2.

		Group		Comparison between groups (*p* value)
		Group-1: MIS[a] – Meningitis +	*Group-2:* MIS – Meningitis -	
N		96	149	
Gender	Male [N (%)]	49/96 (51.0)	70/149 (47.0)	0.601
	Female [N (%)	47/96 (49.0)	79/149 (53.0)	
Age (years) [mean ± SD (range, median)]		41.8 ± 18.8 (18–88, 36.5)	48.7 ± 18.6 (18–91, 46)	**0.005**
ED admissions during the last month[b] (mean)		1.33	1.21	0.171
Diabetes [N (%)]		10/96 (10.4)	24/149 (16.1)	0.257
Current smoker [N (%)]		23/96 (24.0)	35/143 (24.5)	1
Immunosuppression [N (%)]		7/96 (7.3)	10/149 (6.7)	1
Current steroid treatment [N (%)]		6/96 (6.2)	6/149 (4.0)	0.547
Abx treatment in the last 7 days [N (%)]		21/96 (21.9)	20/148 (13.5)	0.114
Headache [N (%)]		79/96 (82.3)	88/149 (59.1)	< **0.001**
Complaint of worsening headache [N (%)]		38/79 (48.1)	33/88 (37.5)	0.21
Fever (Temperature ≥ 38 °C) [N (%)]		38/96 (39.6)	42/149 (28.2)	0.071
Nausea [N (%)]		59/96 (61.5)	56/149 (37.6)	< **0.001**
Vomiting [N (%)]		42/96 (43.7)	35/149 (23.5)	**0.001**
Photophobia [N (%)]		31/94 (33.0)	37/145 (25.5)	0.241
Phonophobia [N (%)]		23/94 (24.5)	20/145 (13.8)	**0.04**
Painful eye movements [N (%)]		38/93 (40.9)	22/141 (15.6)	< **0.001**
Confusion on examination [N (%)]		14/96 (14.6)	30/149 (20.1)	0.309
Leukocytosis [N (%)]		20/96 (20.9)	39/149 (26.2)	0.363
Lymphopenia [N (%)]		8/96 (8.3)	20/149 (13.4)	0.304
Neutropenia [N (%)]		0/96 (0)	3/149 (2.0)	0.282
Elevated CRP [N (%)]		51/93 (54.8)	71/137 (51.8)	0.688

Abx = Antibiotic treatment; CRP = C-reactive protein; ED = emergency department; MIS = Meningeal irritation signs; SD = standard deviation.
Bold indicates statistically significant difference.
[a] MIS = Neck stiffness and/or Kernig's sign and/or Brudzinski's sign.
[b] Recurrent ED admissions due to the same complaint/s during the last month prior to LP.

3.1. What are the clinical features which may suggest active meningitis despite lack of MIS? (Table 1)

When comparing patients with and without meningitis who did not have MIS (group 1 and group 2, respectively) (Table 1) the following information could be ascertained:

1. Younger age was a factor associated with meningitis in the absence of MIS. Active meningitis was significantly more common in younger patients (mean age 41.8 years versus 48.7 years, $p = .005$).
2. Headache was a factor associated with meningitis in 82.3% and was present in only 59.1% of patients who did not have meningitis ($p < .001$).
3. In the absence of MIS, nausea, vomiting and painful eye movements increased the likelihood of meningitis. Nausea was present in 59/96 (61.5%) of patients with meningitis versus 56/149 (37.6%) of those without meningitis ($p < .001$), vomiting was present in 42/96 (43.7%) versus 35/149 (23.5%) ($p = .001$), and painful eye movements were present in 38/93 (40.9%) versus 22/141 (15.6%) ($p < .001$).
4. Phonophobia and photophobia were found only in a quarter to a third of the patients, i.e. in a small minority. Nevertheless, phonophobia was associated with meningitis ($p = .04$), while photophobia was not ($p = .241$).

BIJLAGE 2

CHECKLIST CARE REPORTING GUIDELINE

CARE case report guidelines

CARE Checklist voor informatie te includeren bij het schrijven van een case report

(cc) BY-NC-ND

Topic	Item	Checklist item beschrijving	Reported on Line
Titel	1	De belangrijkste diagnose of interventie gevolgd door de woorden "case report"	✓
Trefwoorden	2	2 tot 5 trefwoorden die diagnoses of interventies in deze case report identificeren, inclusief "case report"	✓
Abstract (geen referenties)	3a	Inleiding: Wat is er uniek aan deze casus en wat voegt hij toe aan de wetenschappelijke literatuur?	✓
	3b	Belangrijkste symptomen en/of belangrijke klinische bevindingen	✓
	3c	De belangrijkste diagnosen, therapeutische interventies, en uitkomsten	✓
	3d	Conclusie—Wat is (zijn) de belangrijkste les(sen) om mee te nemen van deze casus?	✓
Inleiding	4	Een of twee alinea's die samenvatten waarom deze casus uniek is (**kan referenties bevatten**)	✓
Patiëntinformatie	5a	Geanonimiseerde patiëntspecifieke informatie	✓
	5b	Voornaamste bezorgdheden en symptomen van de patiënt	✓
	5c	Medische, familiale en psychosociale voorgeschiedenis met inbegrip van relevante genetische informatie	✓
	5d	Relevante eerdere interventies met uitkomsten	✓
Kliniek	6	Beschrijf significant lichamelijk onderzoek (KO) en belangrijke klinische bevindingen	✓
Tijdslijn	7	Eerdere en actuele informatie over deze zorgepisode georganiseerd als een tijdlijn	X
Diagnostische evaluatie	8a	Diagnostische tests (zoals KO, labotesten, beeldvorming, vragenlijsten)	✓
	8b	Diagnostische uitdagingen (zoals toegang tot tests, financieel, of cultureel)	✓
	8c	Diagnose (inclusief andere overwogen diagnoses))	✓
	8d	Prognose (zoals stadiëring in de oncologie), indien van toepassing	✓
Therapeutisch interventies	9a	Soorten therapeutische interventie (zoals farmacologisch, chirurgisch, preventief, zelfzorg)	✓
	9b	Toediening van therapeutische interventie (zoals dosering, sterkte, duur)	✓
	9c	Aanpassingen van de therapeutische interventie (met motivering)	X
Opvolging en uitkomsten	10a	Door clinici en patiënten beoordeelde uitkomsten (indien beschikbaar))	X
	10b	Belangrijke diagnostische en andere vervolgonderzoekstresultaten	✓
	10c	Therapietrouw en -verdraagbaarheid (Hoe is dit beoordeeld?)	X
	10d	Ongewenste en onverwachte effecten	X
Discussie	11a	Een wetenschappelijke bespreking van de sterkten EN zwakten van dit verslag	X
	11b	Bespreking van de relevante medische literatuur **met referenties**	✓
	11c	De wetenschappelijke verantwoording voor eventuele conclusies (inclusief beoordeling van mogelijke oorzaken)	✓
	11d	De belangrijkste lessen om mee te nemen van deze casus (zonder referenties) in een conclusie van één alinea	✓
Patiëntperspectief	12	De patiënt dient in één tot twee alinea's zijn perspectief te geven op de behandeling(en) die hij heeft ondergaan	X
Geïnformeerde toestemming	13	Heeft de patiënt geïnformeerde toestemming gegeven? Geef aan indien gevraagd	Ja ☑ Nee ☐

BIJLAGE 3

INLICHTINGENFORMULIER CASE REPORT

Titel van het onderzoek:

Het effect van een workshop klinisch redeneren op de kennis en de zelfeffectiviteit van huisartsen betreffende deze vaardigheid.

Opdrachtgever:

Universiteit van Antwerpen, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen

Promotor:

Prof. Dr. Samuel Coenen, Universiteit Antwerpen

Co-promotoren:

Dr. Niels Adriaenssens PhD, Universiteit van Antwerpen

Dr. Werner Van Peer, Universiteit van Antwerpen

Onderzoekers:

Dr. Lore Fremau, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Dr. Karolien Dingenen, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Dr. Sally-Ann Vandenbroucke, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Dr. Thomas Hofkens, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Contactpersonen voor informatie:

Dr. Lore Fremau, Lore.Fremau@student.uantwerpen.be

Dr. Karolien Dingenen, Karolien.Dingenen@student.uantwerpen.be

Dr. Sally-Ann Vandebroucke, Sally-Ann.Vandebroucke@student.uantwerpen.be

Dr. Thomas Hofkens, Thomas.Hofkens@student.uantwerpen.be

Prof. Dr. Samuel Coenen, samuel.coenen@uantwerpen.be, Tel.+3232652525

Doornstraat 331, 2610 Wilrijk, BEL

Commissie voor Medische Ethiek:

Ethisch Comité UZA-UA

UZA, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem

Tel +32 3 821 38 97 - Fax +32 3 821 42 54

Ethisch.Comite@uza.be

Beste patiënt,

U wordt vriendelijk verzocht te overwegen de bovengenoemde onderzoeker in het kader van zijn/haar masterproef voor de opleiding master-na-master huisartsgeneeskunde toestemming te geven om relevante (medische) gegevens, die tijdens uw ziekte-episode zijn verzameld, te verwerken en te gebruiken voor het opstellen van een case report waarin het moderne klinisch redeneren wordt belicht.

Om u te helpen beslissen of u al dan niet wenst toe te staan dat uw gegevens verwerkt zullen worden in een case report, willen we u vragen om even de tijd te nemen om onderstaande informatie voor patiënten door te nemen, zodat u een welbewuste beslissing kunt nemen. Dit wordt een "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Vrijwillige deelname

Indien u toestemt om deel te nemen aan het onderzoek, dient u deze informatiefolder te bewaren en zal er u gevraagd worden het aangehechte toestemmingsformulier te ondertekenen.

Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten zonder hiervoor een reden op te geven. Echter, eens deze case report is gepubliceerd en/of gepresenteerd, zal het niet meer mogelijk zijn om uw toestemming terug te trekken. Aarzel niet om alle vragen te stellen die u nuttig vindt voordat u tekent. Neem de tijd om er met een vertrouwenspersoon over te praten, als u dit wenst.

De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. In het kader van publicaties en/of presentaties zal uw naam of andere direct identificerende gegevens nooit bekend gemaakt worden. Uw gegevens worden, waar mogelijk, geanonimiseerd en anders minstens gepseudonimiseerd (in dit geval wordt uw identiteit vervangen door een identificatiecode).

Deze gegevens betreffen reeds verzamelde gegevens binnen de standaardzorg of eerder klinisch onderzoek, en hebben betrekking op (i) uw huidige klinische situatie maar ook op (ii) uw medische voorgeschiedenis en op (iii) de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw ziekte volgens de geldende zorgstandaard. Er zullen in elk geval geen nieuwe gegevens verzameld worden voor deze case report.

Doelstellingen

In een case report wordt door een arts gerapporteerd - in de vorm van een (medisch) wetenschappelijke publicatie en/of presentatie - over een uitzonderlijke patiënt, soms over enkele patiënten. Het kan hierbij gaan over zeer zeldzame bijwerkingen, over zeer zeldzame ziektes, over zeldzame aangeboren afwijkingen. Normaal gesproken worden veel van de minder zeldzame bijwerkingen, ziekten in grote onderzoeken gevonden en beschreven, maar in deze gevallen is het niet mogelijk veel mensen met hetzelfde probleem te vinden.

Case reports worden typisch gebruikt om nuttige informatie tussen artsen te delen over wat een patiënt tijdens zijn of haar opvolging kan doormaken. Deze informatie wordt verspreid als een publicatie, in geprinte versie of via internet, in vakliteratuur of wordt gepresenteerd op wetenschappelijke conferenties. Het doel hiervan is om collega-artsen te informeren.

De informatie die we zullen gebruiken in deze case report is de volgende: de nota's (anamnese, klinisch onderzoek, parameters, diagnose en beleid) van de relevante consultaties en/of huisbezoeken tijdens uw ziekte-episode.

Deze studie heeft tot doel het proces van klinisch redeneren onder de aandacht te brengen. Klinisch redeneren is een wetenschappelijk onderbouwde methode voor het uitwerken van een klacht van een patiënt. Dit proces bestaat uit 3 stappen. In de eerste stap worden alle mogelijke diagnoses die zouden kunnen passen bij de aanmeldingsklacht opgelijst volgens een specifieke methode. In de tweede stap wordt aan de hand van de symptomen en bevindingen tijdens het klinisch onderzoek afgetast welke diagnose zou kunnen passen. In de derde stap worden de gevonden argumenten voor een bepaalde diagnose gewogen en wordt er een poging gedaan om op een wiskundig onderbouwde manier te

beslissen of verdere onderzoeken nodig zijn om een bepaalde diagnose te bevestigen, of dat deze diagnose veilig kan worden verworpen.

Dit moderne klinisch redeneren vormt een essentieel instrument bij het oplossen van complexe casussen. Helaas wordt de waarde hiervan nog vaak onderschat en komt het nog onvoldoende tot zijn recht in de dagelijkse medische praktijk.

Het voornaamste doel van deze thesis is om als ambassadeur van klinisch redeneren een casus te analyseren en de resultaten hiervan te publiceren in de vorm van een artikel in het Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg.

Risico's en nadelen verbonden aan deelname

Uw deelname aan deze case report houdt geen enkel gezondheidsrisico in.

U heeft zelf geen voordeel van deelname aan dit onderzoek. Door het delen van deze informatie onder gezondheidswerkers, kan de zorg voor anderen in de toekomst verbeterd worden.

Doordat een case report slechts 1 of enkele patiënten en zeldzame aandoeningen beschrijft zoals in dit geval, bestaat het enige risico erin dat er een fout gebeurt met de vertrouwelijkheid van uw gegevens.

Om dit ten zeerste te vermijden zullen de arts en zijn/haar team uw gegevens vertrouwelijk behandelen: de arts is gebonden door het beroepsgeheim en haar team door een discretie- en vertrouwelijkheidsplicht.

Kosten en vergoeding

Deze studie brengt geen kosten met zich mee voor de deelnemers, noch voorziet zij in enige vergoeding.

Gebruik van data en beheer van gegevens

Uw identiteit en uw deelname aan dit onderzoek worden strikt vertrouwelijk behandeld. U zal niet bij naam of op een andere wijze geïdentificeerd worden in dossiers, resultaten of publicaties in verband met het onderzoek.

Om uw privacy te garanderen met betrekking tot het bewaren en verwerken van de gegevens in het kader van deze studie, worden uw gegevens gepseudonimiseerd. Dit betekent dat uw naam, voornaam, geboortedatum en woonplaats vervangen worden door een code. Alle verdere verwerkingen gebeuren op deze gepseudonimiseerde gegevens. Het verband tussen de code en uw persoon wordt wel bewaard. Deze link wordt enkel gebruikt om in uw eigenbelang bepaalde informatie naar u te kunnen terugkoppelen.

Indien u toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek betekent dit dat u toestemming geeft tot het gebruik van uw persoonsgegevens die in het kader van dit onderzoek worden verzameld.

U kan de toestemming om uw gegevens te verzamelen en te verwerken op elk moment intrekken. Indien uw studiedeelname voortijdig gestopt wordt, zal uw oorspronkelijke toestemming het gebruik toelaten van de over u verzamelde gegevens met betrekking tot de periode dat u in het onderzoek ingesloten was.

Enkel personen die rechtstreeks bij het onderzoek betrokken zijn, zullen toegang hebben tot uw persoonsgegevens. Uw gegevens worden niet doorgegeven aan derden.

De onderzoekers zullen uw gegevens bewaren gedurende een periode van *20 jaar*.

U heeft het recht aan de onderzoeker te vragen welke gegevens er over u worden verzameld in het kader van het onderzoek en wat de bedoeling ervan is. U kan vragen om bepaalde gegevens te verbeteren of te wissen, of om uw gegevens niet meer te gebruiken.

Alle gegevens die van u verzameld worden, zullen behandeld worden in overeenstemming met de "Richtlijn tot bescherming van individuen betreffende het verwerken van persoonlijke gegevens" en de nationale wetgeving die daarop van toepassing is. De Europese Algemene Verordening Gegevensbescherming (General Data Protection Regulation (AVG/GDPR) – EU2016/679) en de Belgische wetgeving die deze verordening verder uitwerkt.

De Universiteit Antwerpen is als opdrachtgever van de studie verantwoordelijk voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Zij heeft daartoe een functionaris voor de gegevensverwerking aangesteld. Wanneer u vindt dat uw rechten met betrekking tot uw persoonsgegevens onvoldoende worden gerespecteerd, kan u steeds terecht bij de functionaris voor de gegevensbescherming die desgevallend de nodige maatregelen zal treffen. U hebt ook het recht om een klacht in te dienen bij de Belgische Gegevensbeschermingsautoriteit.

Verzekering

Indien u schade ondervindt als gevolg van uw deelname aan dit onderzoek, zal u of uw rechthebbenden door de opdrachtgever van dit onderzoek vergoed worden voor deze schade, overeenkomstig de geldende Belgische wetgeving. U hoeft hiervoor geen fout aan te tonen.

De Universiteit Antwerpen heeft als opdrachtgever een verzekering afgesloten die de eventuele schade dekt die zou voortvloeien uit dit onderzoek (Amlin Insurance SE, contractnummer 199.535.692, contactgegevens makelaar: Vanbreda Risk & Benefits, Plantin en Moretuslei 297, 2140 Antwerpen). U of uw rechthebbenden kunnen hiervoor op elk ogenblik deze verzekeraar rechtstreeks dagvaarden.

Gegevens contactpersoon

We hopen u met dit document voldoende informatie te hebben gegeven over het onderzoek.

U heeft het recht om op elk ogenblik bijkomende vragen te stellen over de inhoud, het doel of het verloop van het onderzoek, over de mogelijke en/of bekende voor- en nadelen die dit onderzoek voor u inhoudt, enz.. U kunt zich daarvoor wenden tot de onderzoeker(s) en de hierboven genoemde contactpersonen.

BIJLAGE 4

TOESTEMMINGSFORMULIER CASE REPORT

Titel onderzoek: Het effect van een workshop klinisch redeneren op de kennis en de zelfeffectiviteit van huisartsen betreffende deze vaardigheid.

Deel enkel bestemd voor de deelnemer:

Hierbij bevestig ik, ondergetekende …… *(naam en voornaam deelnemer)* dat ik over het onderzoek ben ingelicht en een kopie van het 'inlichtingenformulier versie 6 (18/02/2024)' ontvangen heb. U wordt gevraagd aan te vinken indien van toepassing:

- Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard en het doel van deze case report.
- Ik heb kennis genomen van dit informatiedocument.
- Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en indien gewenst met een door mij gekozen persoon te overleggen.
- Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.
- Ik begrijp dat mijn toestemming vrijwillig is en dat ik vrij ben deze ten aller tijden in te trekken. Daarvoor hoef ik geen reden op te geven en ik weet dat er geen nadeel voor mij kan ontstaan. Ik weet dat ik mijn toestemming echter niet kan terugtrekken eens deze case report is gepubliceerd en/of gepresenteerd.
- Ik begrijp dat er voor deze case report reeds verzamelde gegevens en/of beelden over mij zullen worden verwerkt en dat de onderzoekers de vertrouwelijkheid van deze gegevens en/of beelden verzekeren overeenkomstig de Europese en Belgische wetgeving ter zake.
- Ik weet dat ik het recht heb om mijn gegevens in te zien en te verbeteren. Als ik klachten heb over het beheer van mijn gegevens weet ik dat ik me kan richten tot de onderzoekers, mijn arts, of de functionaris voor de gegevensbescherming van de Universiteit van Antwerpen, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen

Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord (doorhalen wat niet van toepassing is) dat mijn huisarts of andere specialisten die zich met mijn gezondheid bezighouden, indien nodig worden gecontacteerd om aanvullende informatie over mijn gezondheid te verkrijgen.

Zoals vermeld in het inlichtingenformulier, zou de student-onderzoeker je gegevens (i.e. medische beelden en/of medische gegevens) in geanonimiseerde of (minstens) gepseudonimiseerde vorm willen gebruiken voor (medisch) wetenschappelijke publicaties, presentaties op wetenschappelijke congressen. Ik ben ervan op de hoogte gesteld dat mijn gegevens gedurende 20 jaar zullen bewaard worden voor wetenschappelijk onderzoek. Ga je ermee akkoord dat je medische gegevens worden gebruikt voor (medisch) wetenschappelijke publicaties, presentaties op wetenschappelijke congressen?

(Vink het gepaste vakje aan; als je deze vraag open laat, gaan we ervan uit dat het antwoord is "ik ga niet akkoord".)

☐ Ik ga akkoord	☐ Ik ga niet akkoord

_____	_____	_____
Naam *(hoofdletters)*	Handtekening	Datum *(dag/maand/jaar)*

Deel enkel bestemd voor het onderzoeksteam

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze case report mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de patiënt te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de patiënt is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen met deelname aan de case report en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk".

_____	_____	_____
Naam *(hoofdletters)*	Handtekening	Datum *(dag/maand/jaar)*

(ondertekening door een lid van het onderzoeksteam is de regel – indien hiervan afgeweken wordt motivering bijvoegen)

Opgemaakt te …….. op ……..... in tweevoud, waarbij elke partij erkent minstens één exemplaar ontvangen te hebben.

BIJLAGE 5

INLICHTINGENFORMULIER LOK KLINISCH REDENEREN

Titel van het onderzoek:

Het effect van een workshop klinisch redeneren op de kennis en de zelfeffectiviteit van huisartsen betreffende deze vaardigheid.

Opdrachtgever:

Universiteit van Antwerpen, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen

Promotor:

Prof. Dr. Samuel Coenen, Universiteit Antwerpen

Co-promotoren:

Dr. Niels Adriaenssens PhD, Universiteit van Antwerpen

Dr. Werner Van Peer, Universiteit van Antwerpen

Onderzoekers:

Dr. Lore Fremau, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Dr. Karolien Dingenen, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Dr. Sally-Ann Vandenbroucke, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Dr. Thomas Hofkens, Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, Universiteit van Antwerpen

Contactpersonen voor informatie:

Dr. Lore Fremau, Lore.Fremau@student.uantwerpen.be

Dr. Karolien Dingenen, Karolien.Dingenen@student.uantwerpen.be

Dr. Sally-Ann Vandebroucke, Sally-Ann.Vandebroucke@student.uantwerpen.be

Dr. Thomas Hofkens, Thomas.Hofkens@student.uantwerpen.be

Prof. Dr. Samuel Coenen, samuel.coenen@uantwerpen.be, Tel.+3232652525

Doornstraat 331, 2610 Wilrijk, BEL

Commissie voor Medische Ethiek:

Ethisch Comité UZA-UA

UZA, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem

Tel +32 3 821 38 97 - Fax +32 3 821 42 54

Ethisch.Comite@uza.be

Beste deelnemer,

U wordt uitgenodigd om vrijwillig deel te nemen aan een LOK-bijeenkomst over klinisch redeneren in het kader van een masterthesis huisartsgeneeskunde. Vooraleer u toestemt om aan dit onderzoek deel te nemen, is het belangrijk dat u dit formulier leest.

Doelstellingen

Het moderne klinisch redeneren zoals beschreven door Jef Van den Ende et al. in 'Klinisch redeneren: van model naar competentie. 2 ed. Leuven: Acco; 2022. 163 blz., is een belangrijke vaardigheid bij het oplossen van complexe medische problemen. Het levert waardevolle ondersteuning voor artsen bij het opstellen van een differentiaal diagnose met expliciete aandacht voor niet te missen diagnosen (een diagnostisch landschap), het inschatten van de waarschijnlijkheid van een bepaalde diagnose, het aantonen en uitsluiten ervan op basis van klinische en andere argumenten en in te schatten of en welke verdere actie (bv. geruststelling, onderzoek, diagnose meedelen, verwijzen, behandeling starten enz.) al dan niet nodig is. Klinisch redeneren is dan ook onmisbaar voor het verzekeren van kwaliteitsvolle en doeltreffende patiëntenzorg. Jammer genoeg wordt het nut hiervan nog al te vaak onderschat en wordt het nog te weinig gebruikt in de dagelijkse praktijk.

Het doel van deze LOK-bijeenkomst is tweevoudig. Enerzijds trachten we het effect van een workshop klinisch redeneren op de kennis en het zelfvertrouwen van huisartsen betreffende deze vaardigheid in kaart te brengen d.m.v. vragenlijsten. Anderzijds streven we ernaar deze kennis en het zelfvertrouwen te vergroten door de principes van klinisch redeneren opnieuw uit te leggen en in te oefenen tijdens deze LOK-bijeenkomst.

Methode

In deze LOK-bijeenkomst zullen de beginselen van het moderne klinisch redeneren uitgelegd en ingeoefend worden aan de hand van verschillende casussen. Aan het begin en het einde van deze LOK-bijeenkomst zal er een vragenlijst worden afgenomen om te peilen naar het effect van de workshop op de kennis en het zelfvertrouwen van deelnemende huisartsen betreffende klinisch redeneren.

Deelnemen is alleen mogelijk voor houders van het huisartsendiploma. Deelname zal plaatsvinden tijdens een LOK-bijeenkomst die ongeveer 2 uur zal duren, waarbij geschat wordt dat het invullen van de vragenlijsten tweemaal 10 minuten in beslag zal nemen. HAIO's mogen deze LOK bijwonen maar zij zullen niet geïncludeerd worden in dit onderzoek.

Enkele dagen voorafgaand aan de LOK-bijeenkomst zullen de deelnemers per e-mail reeds het inlichtingenformulier met alle informatie over de studie ontvangen. Bij aanvang van de LOK-bijeenkomst zal elke deelnemer volgende documenten ontvangen: twee exemplaren van een toestemmingsformulier en een vragenlijst die peilt naar algemene en demografische gegevens, kennis en zelfvertrouwen met betrekking tot klinisch redeneren vóór en ná de LOK-bijeenkomst. De toestemmingsformulieren en de vragen over algemene en demografische gegevens, en over kennis en zelfvertrouwen met betrekking tot klinisch redeneren vóór de LOK-bijeenkomst dienen aan het begin van de LOK-bijeenkomst ingevuld te worden; de vragen over kennis en zelfvertrouwen met betrekking tot klinisch redeneren na de LOK-bijeenkomst dienen aan het einde van de LOK-bijeenkomst ingevuld te worden. De vragenlijst is anoniem om uw privacy optimaal te beschermen. Een exemplaar van het toestemmingsformulier (waarin u gevraagd zal worden te ondertekenen met uw naam) zal door de onderzoekers apart opgehaald worden van de vragenlijsten, waardoor het niet mogelijk zal zijn uw naam te koppelen aan uw antwoorden, zodat ook hier uw privacy gewaarborgd zal blijven. De gegevens verzameld in deze LOK-groep kunnen anoniem, mits uw toestemming, samengevoegd worden met anonieme gegevens van andere LOK-groepen voor verdere analyse van het effect een LOK-bijeenkomst over klinisch redeneren.

Voordelen deelname

Deelname aan de LOK-bijeenkomst biedt u de gelegenheid om uw vaardigheden in het moderne klinisch redeneren te verbeteren. Bovendien draagt u door deel te nemen bij aan het vergroten van de kennis over de bekwaamheid van huisartsen in hedendaags klinisch redeneren. Het deelnemen aan het LOK-bijeenkomst zal ook accreditatiepunten opleveren.

Risico's en nadelen verbonden aan deelname

Er zijn nagenoeg geen risico's verbonden aan deelname. Het enige theoretische risico is schending van de privacy. Echter dit risico is beperkt aangezien er geen gevoelige gegevens verzameld zullen worden en de vragenlijsten anoniem verzameld en verwerkt zullen worden.

Kosten en vergoeding

Deze studie brengt geen kosten met zich mee voor de deelnemers, noch voorziet zij in enige vergoeding. Wel zullen er accreditatiepunten worden toegekend.

Gebruik van data en beheer van gegevens

Al de noodzakelijke stappen om de vertrouwelijkheid van informatie en de privacy van de betrokken te beschermen zullen ondernomen worden. Uw identiteit en uw deelname aan dit onderzoek worden strikt vertrouwelijk behandeld. U zal niet bij naam of op een andere wijze geïdentificeerd worden in dossiers, resultaten of publicaties in verband met het onderzoek. De masterthesis zelf en de resultaten van de LOK-bijeenkomst worden op een beveiligde server van de Universiteit van Antwerpen gedurende 20 jaar bewaard via de promotor van dit onderzoek. Alle onderzoekers behandelen alle informatie en gegevens met betrekking tot het onderzoek als vertrouwelijk en mogen dergelijke informatie niet aan derden bekendmaken of voor enig ander doel gebruiken dan de uitvoering van het onderzoek. Het verzamelen, verwerken en openbaar maken van persoonlijke gegevens, zoals contactgegevens van deelnemers, gezondheidsinformatie en medische informatie, is onderworpen aan de naleving van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). Door de goedkeuring door de Ethische Commissie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen de Universiteit Antwerpen wordt bevestigd dat de voorgestelde verwerking van persoonsgegevens voldoet aan de vereisten van de AVG. De Universiteit Antwerpen is als opdrachtgever van de studie verantwoordelijk voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Zij heeft daartoe een functionaris voor de gegevensverwerking aangesteld. Wanneer u vindt dat uw rechten met betrekking tot uw persoonsgegevens onvoldoende worden gerespecteerd, kan u steeds terecht bij de functionaris voor de gegevensbescherming die desgevallend de nodige maatregelen zal treffen. U hebt ook het recht om een klacht in te dienen bij de Belgische Gegevensbeschermingsautoriteit. Indien u toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek betekent dit dat u toestemming geeft tot het gebruik van uw persoonsgegevens die in het kader van dit onderzoek worden verzameld. U kan de toestemming om uw gegevens te verzamelen en te verwerken op elk moment intrekken. Indien uw studiedeelname voortijdig gestopt wordt, zal uw oorspronkelijke toestemming het gebruik toelaten van de over u verzamelde gegevens met betrekking tot de periode dat u in het onderzoek ingesloten was.

Verzekering

Indien u schade ondervindt als gevolg van uw deelname aan dit onderzoek, zal u of uw rechthebbenden door de opdrachtgever van dit onderzoek vergoed worden voor deze schade, overeenkomstig de geldende Belgische wetgeving. U hoeft hiervoor geen fout aan te tonen. De Universiteit Antwerpen heeft als opdrachtgever een verzekering afgesloten die de eventuele schade dekt die zou voortvloeien uit dit onderzoek (Amlin Insurance SE, contractnummer 199.535.692, contactgegevens makelaar: Vanbreda Risk & Benefits, Plantin en Moretuslei 297, 2140 Antwerpen). U of uw rechthebbenden kunnen hiervoor op elk ogenblik deze verzekeraar rechtstreeks dagvaarden.

Vrijwillige deelname

Indien u toestemt om deel te nemen aan het onderzoek, dient u deze informatiefolder te bewaren en zal er u gevraagd worden het aangehechte toestemmingsformulier te ondertekenen. U neemt geheel vrijwillig deel aan deze studie en u heeft het recht te weigeren eraan deel te nemen. U heeft ook het recht om uw deelname aan het onderzoek op elk ogenblik stop te zetten, zelfs nadat u het toestemmingsformulier ondertekend heeft. U hoeft hiervoor geen reden te vermelden. Het intrekken van uw toestemming zal geen enkel nadeel of verlies van voordelen met zich meebrengen. Uw deelname aan het onderzoek kan ook, zonder uw toestemming, op elk ogenblik stopgezet worden door de onderzoeker(s), het Ethisch Comité of de opdrachtgever. Mogelijke redenen voor zulke beslissing kunnen onder andere zijn:

- U houdt zich niet aan de instructies voor deelname aan het onderzoek
- Uw verdere deelname blijkt schadelijk te zijn voor u
- Er wordt tijdens het onderzoek vastgesteld dat u toch niet of niet meer aan de voorwaarden voor deelname voldoet

Gegevens contactpersoon

We hopen u met dit document voldoende informatie te hebben gegeven over het onderzoek. U heeft het recht om op elk ogenblik bijkomende vragen te stellen over de inhoud, het doel of het verloop van het onderzoek, over de mogelijke en/of bekende voor- en nadelen die dit onderzoek voor u inhoudt, enz.. U kunt zich daarvoor wenden tot de onderzoeker(s) (en de hierboven genoemde contactpersoon).

BIJLAGE 6

TOESTEMMINGSFORMULIER LOK-VERGADERING

Deel in te vullen door de deelnemer:

Hierbij bevestig ik, ondergetekende ……..... *(naam en voornaam deelnemer)* dat ik over het onderzoek ben ingelicht en een kopie van het 'inlichtingenformulier versie 7 (14/11/2024)' ontvangen heb. U wordt gevraagd aan te vinken indien van toepassing:

- Ik heb de informatie van het 'inlichtingenformulier versie 7 (14/11/2024)' gelezen en begrepen.
- De onderzoeker heeft mij voldoende informatie gegeven met betrekking tot het doel en het opzet van het onderzoek, de voorwaarden en de duur ervan, en de mogelijke bekende voor- of nadelen die dit onderzoek voor mij kunnen inhouden.
- Bovendien werd mij voldoende tijd gegeven om de informatie te overwegen en om vragen te stellen, waarop ik bevredigende antwoorden gekregen heb.
- Ik ben ervan op de hoogte dat ik mijn toestemming tot deelname aan het onderzoek en tot verwerking van mijn gegevens kan weigeren en dat ik de toestemming om mijn data te gebruiken op elk moment kan intrekken, nadat ik de onderzoeker hierover heb ingelicht, zonder dat dit mij enig nadeel kan berokkenen.
- Mijn oorspronkelijke toestemming tot 'deelname aan het onderzoek en gebruik van mijn persoonsgegevens' zal het gebruik van mijn gegevens toelaten met betrekking tot de periode dat ik in het onderzoek ingesloten was.
- Ik ben mij bewust van het doel waarvoor mijn gegevens verzameld, verwerkt en gebruikt worden in het kader van dit onderzoek. Ik ben ervan op de hoogte gesteld dat mijn gegevens gedurende *20 jaar* zullen bewaard worden voor wetenschappelijk onderzoek.
- Ik weet dat ik het recht heb om mijn gegevens in te zien en te verbeteren. Als ik klachten heb over het beheer van mijn gegevens weet ik dat ik me kan richten tot de onderzoekers, mijn arts, of de functionaris voor de gegevensbescherming van de Universiteit van Antwerpen, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen**.**
- Ik geef toestemming aan de onderzoeker om mijn gegevens te verzamelen, te verwerken en te gebruiken zoals beschreven in het 'inlichtingenformulier versie 7' dat ik ontving en conform de geldende wetgeving. Hierin geldt dat mijn gegevens strikt vertrouwelijk behandeld zullen worden en wanneer de studieresultaten gepubliceerd worden, zal mijn identiteit geheim blijven.
- Ik stem geheel vrijwillig toe om deel te nemen aan dit onderzoek en om mee te werken aan alle gevraagde onderzoekshandelingen (*invullen van anonieme vragenlijsten, samenvoegen ervan met anonieme vragenlijsten van andere LOK-groepen voor verdere analyse)*

_____	_____	_____
Naam van de deelnemer	Handtekening	Datum *(dag/maand/jaar)*
(hoofdletters)		

Deel in te vullen door het onderzoeksteam

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de patiënt te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen met deelname aan het onderzoek en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk".

_____	_____	_____
Naam *(hoofdletters)*	Handtekening	Datum *(dag/maand/jaar)*

(ondertekening door een lid van het onderzoeksteam is de regel – indien hiervan afgeweken wordt motivering bijvoegen)

Opgemaakt te …….. op ……..…… in tweevoud, waarbij elke partij erkent minstens één exemplaar ontvangen te hebben.

BIJLAGE 7

VRAGENLIJST LOK KLINISCH REDENEREN

1. ALGEMENE GEGEVENS

1. Geslacht
   - Vrouw
   - Man
   - Andere: …….
   - Dat zeg ik liever niet

2. Ik ben
   - Huisarts
   - Huisarts-in-opleiding

3. Aantal jaren beroepservaring (inclusief jaren als huisarts in opleiding (HAIO))
   - 0-5 jaar
   - 6-10 jaar
   - 11-15 jaar
   - 16-20 jaar
   - 21-25 jaar
   - 26-30 jaar
   - 31-35 jaar
   - >35 jaar

4. Hebt u ooit al een opleiding gevolgd rond 'klinisch redeneren' (medische besliskunde)
   - Nee
   - Ja
     → Indien ja (meerdere opties mogelijk):
     - In mijn opleiding tot arts
     - Bijscholing/navorming
     - Opleiding via het Interuniversitair Centrum voor de HuisartsOpleiding (ICHO) (als praktijkopleider (PO) of stagemeestercoördinator (STACO))
     - Zelfstudie
     - Andere: …….

5. **Hoe vaak** past u **bewust** elementen van 'klinisch redeneren' toe in uw klinische praktijk?

Nooit	Minder dan maandelijks	Maandelijks	Tweewekelijks	Wekelijks	Dagelijks

6. **Hoe** past u elementen van klinisch redeneren toe?
   - Nooit
   - Steeds onbewust
   - Bewust bij casussen waar ik een niet-pluis gevoel bij heb
   - Bewust bij elke casus waar ik een diagnose moet stellen
   - Andere: …….

2. SELF-EFFICACY VRAGENLIJST VOOR LOK-VERGADERING

Hieronder staan enkele elementen van 'klinisch redeneren' vermeld. Geef telkens op een schaal van 0 tot 100 aan in welke mate u zichzelf **op dit moment** in staat voelt om deze elementen toe te passen in uw klinische praktijk.

Een score van 0 geeft aan dat u zich helemaal niet in staat voelt om een bepaald element van klinisch redeneren toe te passen in uw klinische praktijk.

Een score van 50 geeft aan dat u zich redelijk in staat voelt om een bepaald element van klinisch redeneren toe te passen in uw klinische praktijk.

Een score van 100 geeft aan dat u zich volledig in staat voelt om een bepaald element van klinisch redeneren toe te passen in uw klinische praktijk.

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

'Helemaal niet in staat.' 'Redelijk in staat' 'Volledig in staat'

1. Gebruiken van terminologie verbonden aan klinisch redeneren

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Prevalentie											
Incidentie											
Sensitiviteit											
Specificiteit											
Likelihood ratio											
Voorkans											
Nakans											
Aantonende kracht											
Uitsluitende kracht											
Vals/terecht positieven/negatieven											

2. Maken van een diagnostisch landschap

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Bepalen van het centrale aandachtspunt											
Toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel											
Bepalen van de voorkans of wachtkamerkans van diagnosen											

3. Bepalen en toepassen van de kracht van argumenten voor een diagnose

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Op een intuïtieve manier de kracht (aantonend of uitsluitend) van een argument bepalen											
Op basis van cijfers (bv. sensitiviteit en specificiteit) de kracht van een argument berekenen											
Toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen											

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
‘Helemaal niet in staat.’					‘Redelijk in staat’					‘Volledig in staat’

4. Bepalen van een drempel om tot (g)een actie over te gaan

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Bepalen van een drempel voor een bepaalde actie											
Bepalen van welke factoren de drempel kunnen verhogen/verlagen											
Bepalen of een aanvullende (dure/risicovolle) test de beslissing tot (g)een actie nog kan beïnvloeden?											

3. SELF-EFFICACY VRAGENLIJST NA LOK-VERGADERING

Hieronder staan enkele elementen van 'klinisch redeneren' vermeld. Geef telkens op een schaal van 0 tot 100 aan in welke mate u zichzelf **op dit moment** in staat voelt om deze elementen toe te passen in uw klinische praktijk.

Een score van 0 geeft aan dat u zich helemaal niet in staat voelt om een bepaald element van klinisch redeneren toe te passen in uw klinische praktijk.

Een score van 50 geeft aan dat u zich redelijk in staat voelt om een bepaald element van klinisch redeneren toe te passen in uw klinische praktijk.

Een score van 100 geeft aan dat u zich volledig in staat voelt om een bepaald element van klinisch redeneren toe te passen in uw klinische praktijk.

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

'Helemaal niet in staat.' 'Redelijk in staat' 'Volledig in staat'

1. Gebruiken van terminologie verbonden aan klinisch redeneren

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Prevalentie											
Incidentie											
Sensitiviteit											
Specificiteit											
Likelihood ratio											
Voorkans											
Nakans											
Aantonende kracht											
Uitsluitende kracht											
Vals/terecht positieven/negatieven											

2. Maken van een diagnostisch landschap

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Bepalen van het centrale aandachtspunt											
Toewijzen van diagnosen aan de binnen- of de buitencirkel											
Bepalen van de voorkans of wachtkamerkans van diagnosen											

3. Bepalen en toepassen van de kracht van argumenten voor een diagnose

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Op een intuïtieve manier de kracht (aantonend of uitsluitend) van een argument bepalen											
Op basis van cijfers (bv. sensitiviteit en specificiteit) de kracht van een argument berekenen											
Toepassen van de kracht van een argument op een voorkans om tot een nakans te komen											

0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
‘Helemaal niet in staat.’					‘Redelijk in staat’					‘Volledig in staat’

4. Bepalen van een drempel om tot (g)een actie over te gaan

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Bepalen van een drempel voor een bepaalde actie											
Bepalen van welke factoren de drempel kunnen verhogen/verlagen											
Bepalen of een aanvullende (dure/risicovolle) test de beslissing tot (g)een actie nog kan beïnvloeden?											