



Nut van biomarkers bij de diagnostiek van een ambulante pneumonie

Referentie

Ebell M, Bentivegna M, Cai X, et al. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2020;27:195-206. DOI: 10.1111/acem.13889

Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent, Eva Van Braeckel, dienst Longziekten, UZ Gent

In Minerva hebben we het reeds gehad over de diagnostische waarde van C-reef proteïne (CRP) als aanvullende test bij anamnese en klinisch onderzoek voor de diagnose van pneumonie bij patiënten met een lage luchtweginfectie (1,2). De uitsluitende kracht van CRP in deze context werd door later onderzoek bevestigd (3). Een cluster gerandomiseerde gecontroleerde studie, eveneens besproken in Minerva, toonde aan dat het gebruik van een CRP-sneltest door de huisarts bij klinisch vermoeden van een lage luchtweginfectie het aantal antibioticavoorschriften significant verlaagde zonder het klinische herstel en de patiënttevredenheid in gevaar te brengen (4,5). Ook procalcitonine (PCT), als voorloper van calcitonine, wordt als biomarker voor het (vroegtijdig) opsporen van bacteriële infectie aangestipt. Een in Minerva besproken systematische review en meta-analyse toonde op weinig overtuigende wijze aan dat een op PCT-gestuurd antibioticumbeleid leidt tot een daling van de mortaliteit en een afname van de blootstelling aan antibiotica. In de eerste lijn was het niet mogelijk om het effect op mortaliteit te analyseren. Wel zag men in deze setting minder opstart van antibiotica bij bronchitis (6,7). Mogelijks heeft dit te maken met de snelle expressie van PCT bij een bacteriële infectie (verwachte stijging na 2 tot 4 uur met maxima na 8-14 uur in tegenstelling met verwachte stijging vanaf 12 uur met piek na 20-72 uur voor CRP (8)). Op de intensieve zorgafdeling zag men met PCT-bepalingen wel een daling in mortaliteit en een kortere duur van een behandeling met antibiotica (6,7).

In een nieuwe systematische review en meta-analyse wou men opnieuw de accuraatheid van biomarkers (leukocytose, CRP, PCT) voor de diagnostiek van CAP (*community acquired pneumonia*) bij volwassenen onderzoeken (9). Na een literatuurzoektocht in PubMed, aangevuld met een handmatige search in de literatuurlijsten van gevonden studies en systematische reviews selecteerde men 14 (op één na allemaal prospectieve) cohortstudies met een laag tot matig risico van bias volgens **QUADAS-2**. De studies dateerden van de periode 1986 tot 2016, dus vóór het covid-19-tijdperk. De verhouding tussen studies op spoedopname en eerstelijnssetting was 50/50. Het ging in totaal om 6 599 patiënten met symptomen van een acute luchtweginfectie en/of klinisch vermoeden van een pneumonie, voortgaand op het feit dat er een thoraxradiografie (RX) of computertomografie (CT) werd aangevraagd. Studies konden alleen geïnccludeerd worden wanneer ze minstens één biomarker als indextest vergeleken met RX- of CT-thorax als referentietest. Een infiltraat op beeldvorming wordt algemeen geaccepteerd als gouden standaard om de diagnose van pneumonie te stellen en antibiotica op te starten (10,11) - covid-19 buiten beschouwing gelaten. Het is echter onmogelijk om op basis van het radiografisch patroon op RX-thorax het onderscheid te maken tussen een 'typische' en een 'atypische' pneumonie. Voorlopig heeft dit – opnieuw covid-19 buiten beschouwing gelaten - ook geen implicaties voor de praktijk: bij elke pneumonie (definitie=infiltraat op RX-thorax), ook al wordt er een virale verwekker gevonden (met uitzondering van SARS-CoV-2), zijn antibiotica geïndiceerd. In veel gevallen gaat het immers om een co-infectie, zoals influenza+pneumokok. In de systematische review werden studies uitgesloten indien ze patiënten includeerden met dyspnoe of sepsis eerder dan een vermoeden van CAP, of indien ze uitsluitend patiënten uit een specifieke populatie includeerden, zoals immuungecompromitteerde patiënten, hiv-patiënten, patiënten met chronische longaandoeningen of verblijvend in een verzorgingsinstelling. Studies die nosocomiale pneumonie of de diagnostiek van één specifieke verwekker (zoals mycoplasma of legionella) onderzochten, werden eveneens uitgesloten.

Om de diagnostische accuraatheid van de verschillende biomarkers te visualiseren gebruikte men een **ROC-curve**. De **AUC** hierbij bedroeg 0,8 (95% BI van 0,78 tot 0,85) voor CRP; 0,78 (95% BI van 0,74 tot 0,81) voor leukocytose en 0,77 (95% BI van 0,74 tot 0,81) voor PTC. Zowel met CRP als met PTC zag men globaal genomen een toename van de aantonende kracht (LR+) en een afname van de uitsluitende kracht (1/LR-) naarmate hogere afkapwaarden

gehanteerd werden. Zo bedroeg LR+ 5,79 (95% BI van 3,49 tot 9,07; N=6 studies) voor CRP >100 mg/l en LR+ 8,25 (95% BI van 1,85 tot 28,20; N=4 studies) voor PCT >0,5 µg/l. Een CRP <20 mg/l had een LR- van 0,32 (95% BI van 0,21 tot 0,45; N=6 studies) of een uitsluitende kracht (1/LR-) van 3,12 (met 95% BI van 2,22 tot 4,76). Om een pneumonie uit te sluiten scoorde PCT voor verschillende afkapwaarden minder goed dan CRP. Zo bedroeg de LR- 0,39 (95% BI van 0,20 tot 0,63; N=3 studies) voor een PCT <0,1µg/l. Een leukocytose van 9,5 tot 10,5x10⁹ witte bloedcellen/l had een LR+ van slechts 3,15 (95% BI van 2,46 tot 3,97) en een ongunstig hoge LR- van 0,54 (95% BI van 0,42 tot 0,66) (N=5 studies).

Een belangrijke beperking van deze systematische review en meta-analyse is dat ze niet toelaat om het effect van biomarkers te beoordelen op het voorschrijven van antibiotica en op het verdere verloop van een luchtweginfectie. Ook moet opgemerkt worden dat CRP naast de betere diagnostische accuraatheid ook een gunstiger kosten-batenverhouding heeft dan PCT. Een PCT-bepaling wordt in België niet terugbetaald en is niet standaard voorhanden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de NHG-Standaard is het bij matig zieke volwassen patiënten met vermoeden van pneumonie op basis van anamnese en klinisch onderzoek (vaststellen van een nieuwe of toenemende hoest met tekenen van kortademigheid (dyspnoe, tachypnee), tachycardie, piepen, thoracale pijn of afwijkingen bij longauscultatie en algemene symptomen als koorts >38°C, zweten, hoofdpijn, diarree of spierpijn) nuttig om een CRP-sneltest uit te voeren (10,11). Bij een CRP <20 mg/l is een antibioticum niet geïndiceerd omdat het zeer waarschijnlijk gaat om een ongecompliceerde luchtweginfectie (10,11). Bij een CRP >100 mg/l is een pneumonie meer waarschijnlijk en is het dus wel aangewezen om antibiotica voor te schrijven (10,11). Wanneer CRP 20-100 mg/l bedraagt, moet een antibioticum overwogen worden wanneer andere risicofactoren voor een gecompliceerd verloop (leeftijd >75 jaar, hartfalen, ernstige COPD, insulineafhankelijke diabetes mellitus, neurologische aandoeningen, ernstige nierinsufficiëntie, immunodeficiëntie) aanwezig zijn (10).

Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van prospectieve cohortstudies van goede tot matige kwaliteit, waarbij de diagnostische waarde van verschillende biomarkers vergeleken wordt met RX- of CT-thorax bij patiënten met symptomen van een acute luchtweginfectie en/of vermoeden van pneumonie, toont aan dat de diagnostische waarde van een CRP <20 mg/l groter lijkt te zijn dan deze van PCT of leukocytose om een pneumonie uit te sluiten. De resultaten van deze systematische review en meta-analyse wijzigen de huidige richtlijnen niet.

Referenties

1. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53:358-64.
2. Coenen S. Diagnostiek van pneumonie. *Minerva* 2004;3(1):7-8.
3. Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al; GRACE consortium. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013;346:f2450. DOI: 10.1136/bmj.f2450
4. De Sutter A. Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken? *Minerva* 2010;9(5):54-5.
5. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, et al. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374. DOI: 10.1136/bmj.b1374
6. Verbakel JY. Is een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid veilig? *Minerva* 2018;17(8):103-6.
7. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3
8. Taylor R, Jones A, Kelly S, et al. A review of the value of procalcitonin as a marker of infection. *Cureus* 2017;9:e1148. DOI: 10.7759/cureus.1148
9. Ebell M, Bentivegna M, Cai X, et al. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2020;27:195-206. DOI: 10.1111/acem.13889
10. Verheij TJ, Hopstaken RM, Prins JM, et al. Acuut hoesten. NHG-Standaard (M78) 2011.
11. Pneumonie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 20/03/2017. Laatste contextnazicht: 14/04/2019.