

Peripheral arterial occlusive disease : prevalence and diagnostic management in general practice

Citation for published version (APA):

Stoffers, H. E. J. H. (1995). *Peripheral arterial occlusive disease : prevalence and diagnostic management in general practice*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19950601hs>

Document status and date:

Published: 01/01/1995

DOI:

[10.26481/dis.19950601hs](https://doi.org/10.26481/dis.19950601hs)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 12 Summary

This thesis describes studies on the prevalence and diagnostic management of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in general practice. PAOD refers to the manifestation of atherosclerosis in the lower limb distal to the aortic bifurcation.

There is a number of reasons for paying attention to the management of patients with PAOD in general practice: diagnosis, conservative treatment and monitoring of patients with this chronic disorder are primarily tasks of the general practitioner; the disease may lead to serious complications that should be prevented wherever possible; PAOD is an expression of generalized atherosclerosis; therefore, regular monitoring of risk indicators for cardiovascular disease might be appropriate in PAOD patients.

Chapter 2 presents a literature review on PAOD. The emphasis lies with data regarding the prevalence and the diagnosis of the disease. Literature was gathered systematically from the MEDLINE database and by using the 'snowball method'. This chapter represents the state of affairs known to us in March 1990.

The reported prevalence of PAOD ranges from 0.2 to 11.7%. It is plausible that many patients will not be known to the general practitioner and that there will be a large category of asymptomatic patients.

The prognosis of intermittent claudication is reported to be relatively favourable: in only about a quarter of patients symptoms progress. However, the prognosis *quod vitam* of patients with intermittent claudication is rather poor, due to the greatly increased risk of the development of cardiovascular and cerebrovascular complications. Possibly this applies to asymptomatic patients as well.

Little research has been done on the diagnostic significance of signs and symptoms associated with PAOD. From the available data it may be concluded that the current clinical diagnostic methods permit the general practitioner to exclude PAOD, whereas establishing the diagnosis cannot be done with sufficient certainty. Only few data on the diagnostic value of combinations of signs and symptoms are available.

In this respect the measurement of the resting ankle-brachial systolic pressure ratio (AB-ratio) by means of a pocket Doppler device — a noninvasive technique used for diagnosing PAOD — could be an asset to general practice. In *chapter 3* the literature on the reproducibility and the validity of this method is examined. In addition the merits of the pocket Doppler device are compared to the possibilities of a vascular laboratory. Literature was gathered systematically from the MEDLINE database and by using the 'snowball method'. This chapter represents the state of affairs known to us in March 1990.

The reproducibility of the AB-ratio measurement is reported to be acceptable: the

95% prediction interval around a measured value is ± 0.14 to ± 0.20 .

Using the resting AB-ratio, it appears well feasible to differentiate between angiographically 'nondiseased' and 'occluded' arteries. The distinction between 'nondiseased' and 'stenosed' vessels seems less clear.

The selection of a cutoff value for the AB-ratio in the 0.90 to 1.00 range is open to discussion. In the most valid studies sensitivity varies between 75 and 97% and specificity between 92 and 100% at a cutoff point of 0.90. Using a cutoff value of 1.00, sensitivity varies between 88 and 100% and specificity varies between 60 and 80%. Pooling the results of four comparable studies yields 82% for mean sensitivity and 98% for mean specificity at the cutoff value of 0.90. Using a cutoff value of 1.00 these figures are 88% and 81% respectively.

The vascular laboratory is able to offer diagnostic information that is harder and more comprehensive than the pocket Doppler measurements. However, applying the pocket Doppler device in general practice may lead to a more selective management with regard to treatment and referral.

In *chapter 4* the main objectives of the study are described. We wanted to answer the following questions:

- 1 What is the prevalence of PAOD in the general practice population?
- 2 What is the diagnostic significance of signs and symptoms in PAOD?

In addition we wanted to study the following issues:

- The reproducibility of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure ratio.
- The diagnostic power of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure ratio.

Chapter 5 discusses the general design, methods and variables of the main study on the prevalence and clinical diagnosis of PAOD. The definitive study population was recruited from a population consisting of the male and female patients — born between 1 November 1911 and 31 December 1946, on the list of 18 general practice centres — by means of a postal questionnaire on complaints and risk factors (yielding a 'prior risk score' ranging from zero to five), followed by a sampling and selection procedure.

Data collection in the general practice centres occurred according to a cross-sectional design and consisted of two parts which had to be executed independently:

- 1 data from the medical history were provided by the patient in a questionnaire, and data on findings of the physical examination, previous medical history, medication, co-morbidity and diagnosis were collected by the general practitioner.
- 2 the measurement of the AB-ratio by means of a pocket Doppler device was carried out by a practice assistant. This 'Doppler measurement' was used as standard diagnostic test. Patients with an AB-ratio lower than 0.95 on two consecutive occasions (interval: one week) were considered to have PAOD.

All the anonymous and coded variables described in this chapter were read into the university's mainframe computer. Personal details of the patients were stored separately in a database on a personal computer.

Chapter 6 presents a quantitative overview of the processes of selection and drop-out that led to the definitive study population. The extent of selective drop-out is

assessed. Finally, the study population is described for a number of key parameters.

The source population consisted of 26620 patients with a mean age of 56.5 years (range: 40.3-76.9 years) of whom 52.5% were female. The overall response on the postal questionnaire was 86.4%. The average response rate per practice was 85.7% (SD: 3.4%). The non-response did not cause a significant selective drop-out by age or gender.

There were 9095 responders with a prior risk score of zero and 13909 responders with a score from one to five. From the population of responders two random samples were taken: from the category with a score of zero (group 1, 'no risk', n = 451) and from the category with a score of one to five (group 2, 'increased risk', n = 897). Both samples proved to be representative for their respective source populations with regard to age and gender. Of the remaining patients with a score between one and five, those at highest risk were selected (group 3, 'high risk', n = 3953).

Thus, 5301 subjects were invited for an examination in one of the 18 general practice centres. The invitation was accepted by 68.9%. The average participation rate per practice was 70.2% (SD: 11.9%). Non-participation was due to various reasons: patients stayed in hospital for a protracted period or had moved or had died (17.5%); many patients were 'not interested' (48%); sometimes general practitioners decided that a patient would not participate for medical or practical reasons (11%). The remaining causes for non-participation were unknown (23.5%). The non-participation was selective to a certain degree for 'age' (older age groups), 'gender' (males), and 'score' (inconsistent pattern).

The definitive study population comprised 3654 patients (group 1: 292; group 2: 626; group 3: 2736) aged 40.7-78.3 years (mean age: 59.1 years), of whom 53.0% were female.

Since we intended to use the measurement of AB-ratio by means of a hand held Doppler device as 'standard' diagnostic test, we performed additional studies on the reproducibility and validity of this method for general practice.

In *chapter 7* the results of our study on the reproducibility of the measurement of the AB-ratio are described. The magnitude of different sources of measurement variation, relevant to clinical practice as well as multi-observer studies, was estimated from a random effects analysis of variance model. Thirty-five general practitioners and 24 practice assistants performed 503 AB-ratio measurements on nine patients over a period of nine weeks, using pocket Doppler devices.

When the AB-ratio is used for diagnostic purposes, a 95% prediction interval consisting of the measured value $\pm 0.15-0.20$ has to be taken into account. Furthermore, when the AB-ratio is used in the follow-up of a patient with vascular disease, the difference between two subsequent measurements has to be at least 0.16-0.19 to have an 80% certainty that this difference is not due to (intra-observer) measurement error.

In conclusion, the measurement of the AB-ratio is a reproducible technique under the condition that a 95% prediction interval of 0.15-0.20 around the measured value is taken into account. Repeated measurements should be taken to minimize the measurement variation.

In *Chapter 8* our study on the diagnostic power of the measurement of the AB-ratio

is described. We assessed the accuracy and diagnostic value of the AB-ratio, estimated the optimum cutoff value for the AB-ratio and estimated threshold cutoff values beyond which PAOD can be ruled in or out. The diagnostic outcome of the measurement of the AB-ratio in three general practice centres was compared to the diagnostic conclusions of a Vascular Laboratory. This was done for the outcome of single AB-ratio measurements (231 legs of 117 patients) and the outcome of measurements on three consecutive occasions (subgroup of 92 legs of 51 patients).

Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis showed that the diagnostic value of the mean of three AB-ratios is better than that of a single AB-ratio. The best theoretical optimum cutoff value was a mean AB-ratio of 0.92 (sensitivity 87%, specificity 91%, likelihood ratio of a positive test 10, likelihood ratio of a negative test 0.14). Accuracy, corrected for prevalence, was 90%.

We estimated that the positive predictive value $\geq 95\%$ if the mean of three consecutive AB-ratios is below 0.88; the negative predictive value $\geq 99\%$ if the mean AB-ratio is above 0.98 (prevalence range 5-33%).

We concluded that the measurement of the AB-ratio with a hand-held Doppler device is a valid diagnostic method for general practice. To maximize diagnostic performance one ought to measure the AB-ratio on more than one occasion before reaching a definite diagnostic conclusion.

Chapter 9 presents our study on the prevalence of peripheral arterial occlusive disease. The prevalence of PAOD, including asymptomatic cases and cases unknown to the general practitioner, was estimated in 18884 patients, aged 45-75 years, on the list of 18 general practice centres.

The study population ($n=3171$) consisted of a sample of the total population. In the general practice centres data were collected on intermittent claudication (IC), peripheral pulses, vascular risk factors, cardio- and cerebrovascular disease and the AB-ratio. PAOD was defined as an AB-ratio < 0.95 on two consecutive occasions. Results were recalculated for the total population.

The prevalence of PAOD was 6.9% (95%ci 5.7-8.2%). One third of all cases (2.2%) had an AB-ratio < 0.75 . The prevalence of IC was 6.6% (95%ci 5.2-7.9%), of which a quarter (1.6%) met the classic WHO-criteria. The prevalence of abnormal pedal pulses was 8% (95%ci 6.5-9.5%). PAOD did not occur significantly more often among men than among women but men more often suffered from an advanced stage of PAOD. Of all cases of PAOD 22% was symptomatic. This proportion correlated positively with higher age, male gender and lower AB-ratio. Among asymptomatic PAOD cases the prevalence of concomitant cardio- and cerebrovascular disease was three to four times as high as in the group without PAOD. Sixty-eight % of all PAOD cases was unknown to the general practitioner. This 'unknown' group mainly represented less advanced cases of atherosclerosis. Still, of the group of PAOD cases with an AB-ratio < 0.75 , 42% was unknown to the general practitioner.

We concluded that general practitioners succeed in selecting the worst cases of manifest atherosclerosis but can enhance their efforts towards secondary prevention.

In *chapter 10* the our study on the diagnostic value of signs and symptoms associated with PAOD is presented. We compared clinical data on PAOD — collected in 18 general practice centres (1340 women, 1115 men, age 40.7-78.4 years) — to the

outcome of the measurement of the AB-ratio. PAOD was considered to be present if the AB-ratio was below 0.95 on two consecutive occasions (11.5% of all legs). Data were analyzed using multiple logistic regression analysis.

Three classic features of PAOD appeared to be the most informative diagnostic tests: questioning the patient for intermittent claudication (bivariate diagnostic odds ratio 5.5, sensitivity 28%, specificity 93%), palpation of both foot pulses (odds ratio 22.7, sensitivity 66%, specificity 80-92%, best single diagnostic procedure) and auscultation of the femoral artery (odds ratio 7.7, sensitivity 27%, specificity 95%). The multivariable odds ratios of these variables were 3.3, 12.8 and 4.1 respectively.

Data like gender (odds ratio 1.3), age above 60 (odds ratio 2.2), unilateral lower skin temperature (odds ratio 2.1), high blood pressure (odds ratio 1.5), a history of smoking (odds ratio 2.2) or the presence of coronary artery disease (odds ratio 1.8) can also significantly contribute to the probability of PAOD. This is particularly relevant in cases that do not represent the classic clinical picture.

Our multivariable diagnostic models support the intuitive estimate of the probability of PAOD the general practitioner will have after each stage of his clinical evaluation of the patient. In many patients he will be able to rule out disease with a high degree of certainty (60% of all legs in our study population had a predicted probability of PAOD < 0.05). In a small group of patients he can reach a high degree of certainty that PAOD is present (1.3% of all legs in our study population had a predicted probability of PAOD > 0.80). If the probability of PAOD is not low enough to exclude disease but not high enough to establish the diagnosis PAOD (in our study population 38% of all legs had a predicted probability of PAOD between 0.05 and 0.80), the general practitioner might consider noninvasive testing to resolve his diagnostic uncertainty.

In conclusion, it would be useful to realize an external validation of our models by testing their performance in a similar study population. Our current analysis indicated that traditional clinical evaluation enables the general practitioner to decide upon the need for further diagnostic or therapeutic action in patients suspected of having PAOD.

In *chapter 11* the main results of this study are discussed in relation to our objectives and the literature. Also various methodological issues are summarized, the implications of our results for general practice are formulated and some ideas on future research in this field are presented.

The present study demonstrates that in many cases the general practitioner can reject or confirm the hypothesis that PAOD is present, on the basis of medical history, physical examination and the vascular risk profile of a patient.

If this is not possible, the general practitioner can use the hand held Doppler device for measuring the AB-ratio, a valid and reproducible supplementary test, to reduce his diagnostic uncertainty. Practical decision rules for the measurement and interpretation of the AB-ratio are provided. The results of the present study can contribute to good agreements between general practitioners, vascular function departments and vascular specialists, on the use of noninvasive diagnostic techniques for PAOD.

The notion that PAOD is a manifestation of systemic atherosclerosis should have practical implications for the general practitioner. This study shows that there are possibilities for the general practitioner to optimize his performance with regard to

the secondary prevention of cardiovascular disease.

In the near future we hope to publish results on the conservative treatment of PAOD, prognostic indicators and the relevance of asymptomatic disease. An alternative approach to the analysis of diagnostic data could be tested using our data set.

More studies on the quality of life in PAOD patients are required. It would also be worthwhile to study the effect of the use of the Doppler device in primary care on the quantity, quality and outcome of referrals to the vascular specialist.

Above all, practice based research on PAOD requires consistent definitions and codes for PAOD. In general, practice based epidemiologic research of chronic diseases is possible only if everyday clinical data are collected according to research standards. This will be facilitated when computerized protocols that easily can be integrated in the daily routine of the general practitioner will become available.

Chapter 13 Samenvatting

In dit boek wordt een onderzoek naar de prevalentie en de diagnostiek van perifeer arterieel obstructief vaatlijden (PAV, perifeer arterieel vaatlijden) in de huisartspraktijk beschreven. Met 'perifeer arterieel obstructief vaatlijden' bedoelen we arterieel vaatlijden distaal van de bifurcatie van de aorta veroorzaakt door atherosclerose.

Hoofdstuk 1 bevat de inleiding. Om een aantal redenen verdient perifeer arterieel vaatlijden de aandacht van de huisarts: diagnostiek, conservatieve behandeling en het blijven volgen van patiënten met deze chronische aandoening zijn primair taken van de huisarts; de ziekte kan leiden tot ernstige complicaties die zo goed mogelijk voorkómen dienen te worden; perifeer arterieel vaatlijden is een manifestatie van gegeneraliseerd arterieel vaatlijden, hetgeen regelmatige controle van risicofactoren voor hart- en vaatziekten wenselijk maakt.

In *hoofdstuk 2* geven we een overzicht van de literatuur over perifeer arterieel vaatlijden voor zover relevant voor de huisartsgeneeskunde. De nadruk ligt bij gegevens over de prevalentie en de diagnostiek van de aandoening. Literatuur werd systematisch verzameld via het MEDLINE databestand. Tevens werd de 'sneeuwbal-methode' gebruikt. Dit hoofdstuk geeft de stand van zaken weer van maart 1990.

De in de literatuur gerapporteerde prevalentie van perifeer arterieel vaatlijden varieert tussen 0.2 en 11.7%, waarbij het aannemelijk is dat veel patiënten niet als zodanig bij de huisarts bekend zijn en dat de categorie patiënten zonder klachten ('asymptomatische gevallen') groot is.

De prognose van claudicatio intermittens als zodanig, wordt als relatief gunstig beschreven: slechts in een kwart van de gevallen zouden symptomen verergeren. De prognose *quod vitam* van patiënten met claudicatio intermittens is relatief slecht, ten gevolge van een verhoogd risico op het ontwikkelen van manifest hart- en hersenvaatlijden. Dit verhoogde risico geldt mogelijk ook voor mensen met asymptomatisch perifeer arterieel vaatlijden.

Er blijkt weinig onderzoek gedaan te zijn naar de diagnostische waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek. Op basis van de gegevens uit de literatuur kan geconcludeerd worden dat de huisarts met de gangbare klinisch-diagnostische methoden perifeer arterieel vaatlijden goed kan uitsluiten, maar dat de diagnose veel minder zeker gesteld kan worden. Er is echter nauwelijks informatie voorhanden over de diagnostische waarde van gecombineerde gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek.

In dit opzicht zou de bepaling van de enkel-arm-index (EA-index) in rust, met behulp van een pocket-Doppler-apparaat, een aanwinst kunnen zijn voor de huisartspraktijk. In *hoofdstuk 3* wordt de literatuur over de reproduceerbaarheid en

de validiteit van deze methode besproken. Bovendien worden de mogelijkheden van het pocket-Doppler-apparaat vergeleken met de mogelijkheden die een vaatlaboratorium biedt. Literatuur werd systematisch verzameld via het MEDLINE databestand. Ook dit hoofdstuk geeft de stand van zaken weer van maart 1990.

Uit de literatuur blijkt dat de reproduceerbaarheid van de bepaling van de EA-index acceptabel is: het 95%-voorspellingsinterval rond een gemeten waarde bedraagt ± 0.14 tot ± 0.20 .

Verder blijkt het goed mogelijk om met behulp van de EA-index een onderscheid te maken tussen angiografisch 'gezonde vaten' en 'vaten met occlusies'. Het onderscheid tussen 'gezonde vaten' en 'vaten met stenosen' is minder scherp te trekken.

Omtrent de keuze van een afkappunt voor de EA-index, ergens in het gebied tussen 0.90 en 1.00, blijkt geen consensus te bestaan. De meest valide onderzoeken vinden bij een afkappunt van 0.90 een sensitiviteit variërend van 75 tot 100% en een specificiteit variërend van 80 tot 100%. Bij een afkappunt van 1.0 varieert de sensitiviteit tussen 88 en 100% en de specificiteit tussen 60 en 80%. Indien de gegevens van methodologisch vergelijkbare studies gepoold worden, bedraagt de gewogen gemiddelde sensitiviteit 82% en de gewogen gemiddelde specificiteit 98% bij een afkappunt van 0.90; deze cijfers zijn 88% respectievelijk 81% bij een afkappunt van 1.0.

Het vaatlaboratorium biedt diagnostische gegevens die harder en meer omvattend zijn dan de bepaling van de EA-index. Toch zou toepassing van de pocket-Doppler in de huisartspraktijk kunnen leiden tot een meer selectief behandel- en verwijzbeleid.

In *hoofdstuk 4* komen de vraagstellingen van dit onderzoek aan de orde. We wilden de volgende vragen beantwoorden:

- 1 Wat is de prevalentie van perifere arterieel vaatlijden in een huisartsgeneeskundige populatie?
- 2 Wat is de diagnostische waarde van gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek bij perifere arterieel vaatlijden?

Daarnaast wilden we de volgende onderwerpen bestuderen:

- De reproduceerbaarheid van de bepaling van de EA-index.
- De diagnostische waarde van de bepaling van de EA-index.

In *hoofdstuk 5* behandelen we de algemene opzet, methodologie en variabelen van het (hoofd-)onderzoek naar de prevalentie en de klinische diagnostiek bij perifere arterieel vaatlijden. De uiteindelijke onderzoekspopulatie werd geselecteerd door middel van een post-enquête uit de populatie patiënten, geboren tussen 1 november 1911 en 31 december 1946, van 18 huisartspraktijken. Na beantwoording van de post-enquête (5 vragen over klachten en risicofactoren) kon aan iedere patiënt een 'a priori risico-score' (kortweg 'score') worden toegekend; op grond hiervan werd de uiteindelijke onderzoekspopulatie geselecteerd.

De gegevensverzameling in de huisartspraktijken verliep volgens een dwarsdoorsnede-opzet en bestond uit twee onderdelen die onafhankelijk van elkaar dienden plaats te vinden:

- 1 anamnestiche gegevens werden verzameld door de patiënt een vragenlijst te laten invullen; gegevens met betrekking tot het lichamelijk onderzoek, medische

voorgeschiedenis, medicatie-gebruik, co-morbiditeit en diagnose werden door de huisarts geleverd;

- 2 de bepaling van de EA-index met behulp van een pocket-Doppler apparaat werd bij voorkeur door de praktijkassistente uitgevoerd. Deze 'Dopplerbepaling' werd gebruikt als standaard-diagnosticum. Patiënten met een EA-index lager dan 0.95 bij twee opeenvolgende gelegenheden (interval: 1 week) werden beschouwd als patiënt met perifere arterieel vaatlijden.

Alle gegevens werden anoniem en gecodeerd ingevoerd in de mainframe-computer van de Rijksuniversiteit Limburg. Personalía van patiënten werden apart opgeslagen in een gegevensbestand op een personal computer.

In *hoofdstuk 6* geven we een kwantitatief overzicht van het proces van selectie en uitval, dat uiteindelijk de samenstelling van de onderzoekspopulatie bepaalde.

De bron-populatie bestond uit 26620 patiënten, waarvan 52.5% vrouw was en waarvan de leeftijd varieerde van 40.3 tot 76.9 jaar (gemiddeld 56.5 jaar). De mate van respons op de post-enquête was 86.4%. De gemiddelde respons per praktijk bedroeg 85.7% (SD: 3.4%). De non-respons veroorzaakte geen selectieve uitval met betrekking tot geslacht en leeftijd.

Er waren 9095 respondenten met een 'score' van nul en 13909 respondenten met een 'score' variërend tussen 1 en 5. Uit de populatie respondenten werden twee steekproeven getrokken: uit de categorie met een 'score' van 0 (groep 1, 'geen risico', n=451) en uit de categorie met een 'score' tussen 1 en 5 (groep 2, 'verhoogd risico', n=897). Beide steekproeven bleken representatief voor hun respectievelijke bron-populaties met betrekking tot leeftijd en geslacht. Van de overblijvende patiënten met een 'score' tussen 1 en 5, werden diegenen met de hoogste score geselecteerd (groep 3, 'hoogste risico', n= 3953).

Aldus werden 5301 mensen uitgenodigd voor een onderzoek in de praktijk van hun eigen huisarts. Deze uitnodiging werd aangenomen door 68.9% van de patiënten. Het gemiddelde participatie-percentages per praktijk bedroeg 70.2% (SD: 11.9%). Patiënten deden niet mee om diverse redenen: een aantal patiënten was inmiddels gestorven, verhuisd, of langdurig opgenomen in ziekenhuis, psychiatrisch centrum of verpleeghuis (17.5% van de uitvallers); een grote groep patiënten gaf aan 'niet geïnteresseerd' te zijn (48%); soms besloot de huisarts dat een patiënt niet mee zou doen aan het onderzoek vanwege medische of praktische redenen (11%). In de resterende gevallen bleef de reden van non-participatie onbekend (23.5%).

Tot op zekere hoogte was de uitval selectief met betrekking tot 'leeftijd' (oudere leeftijdsgroep), 'geslacht' (mannen) en 'score' (wisselend patroon). De uiteindelijke onderzoekspopulatie bestond uit 3654 patiënten (groep 1: 292; groep 2: 626; groep 3: 2736) met een leeftijd variërend van 40.7 tot 78.3 jaar (gemiddeld: 59.1 jaar), waarvan 53% vrouw was.

Aangezien we van plan waren de bepaling van de EA-index met een hand-Doppler-apparaat als 'standaard-diagnosticum' te gebruiken, verrichtten we onderzoek naar de reproduceerbaarheid en de validiteit van deze methode voor de huisartspraktijk.

In *hoofdstuk 7* worden de resultaten van ons onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de bepaling van de EA-index beschreven. Vijfendertig huisartsen en 24 praktijkassistenten voerden 503 EA-index-bepalingen uit met een hand-Doppler bij 9 patiënten in een periode van 9 weken. Het aandeel van verschillende bronnen van

meetvariabiliteit, van belang voor de huisartspraktijk en voor epidemiologisch onderzoek, werd geschat door middel van een 'random effects analysis of variance'-model.

We vonden dat als de EA-index gebruikt wordt met een diagnostisch doel, er rekening gehouden dient te worden met een 95% voorspellingsinterval rond de gemeten waarde van ± 0.135 tot ± 0.225 . Bovendien, als de EA-index gebruikt wordt bij het vervolgen van een patiënt met perifeer arterieel vaatlijden, dan dient het verschil tussen twee opeenvolgende metingen tenminste 0.16-0.19 te zijn om met 80% zekerheid te kunnen zeggen dat dit verschil niet te wijten is aan toevallige (intra-waarnemer)-meetvariatie.

We concludeerden dat de bepaling van de EA-index een reproduceerbare methode is, onder de voorwaarde dat een 95% voorspellingsinterval van ± 0.15 à 0.20 wordt aangehouden. Het herhalen van de meting bevordert de betrouwbaarheid van de uitslag.

In *hoofdstuk 8* wordt ons onderzoek van de diagnostische waarde van de bepaling van de EA-index beschreven. De diagnostische uitkomst van de EA-index-bepaling in drie gezondheidscentra werd vergeleken met de diagnostische conclusie van een vaatlaboratorium. Dit werd gedaan voor zowel enkelvoudige bepalingen van de EA-index (231 benen van 117 patiënten), als voor de uitkomst van het gemiddelde van bepalingen tijdens 3 opeenvolgende consulten (subgroep van 92 benen van 51 patiënten). We bepaalden het discriminerend vermogen en het optimale afkappunt voor de EA-index en berekenden drempelwaarden waarbij perifeer arterieel vaatlijden met zekerheid kan worden uitgesloten respectievelijk kan worden aangetoond.

'Receiver operating characteristic' (ROC) analyse liet zien dat de diagnostische waarde van het gemiddelde van 3 opeenvolgende bepalingen van de EA-index, beter is dan die van een enkelvoudige bepaling van de EA-index. Het beste theoretisch optimale afkappunt voor het gemiddelde van 3 bepalingen was 0.92 (sensitiviteit 87%, specificiteit 91%, aannemelijkheids-coëfficiënt voor een positieve testuitslag 10, aannemelijkheids-coëfficiënt voor een negatieve testuitslag 0.14). Het aantal correcte classificaties, gecorrigeerd voor prevalentie, bedroeg 90%. We berekenden dat de voorspellende waarde van een positieve testuitslag $\geq 95\%$ als het gemiddelde van 3 opeenvolgende bepalingen van de EA-index kleiner is dan 0.88; de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag $\geq 99\%$ als de gemiddelde EA-index groter is dan 0.98 (in het prevalentiebereik 5-33%).

We concludeerden dat de bepaling van de EA-index met een pocket-Doppler-apparaat een valide diagnostische methode voor de huisartspraktijk is. Om het diagnostisch vermogen van de bepaling te maximaliseren dient men de EA-index bij meerdere gelegenheden te bepalen alvorens een diagnostische conclusie te trekken.

In *hoofdstuk 9* komt het onderzoek naar de prevalentie van perifeer arterieel vaatlijden aan de orde. Het aantal gevallen van perifeer arterieel vaatlijden, inclusief asymptomatische gevallen en gevallen die niet bij de huisarts bekend waren, werd bepaald voor een populatie van 18884 patiënten, in leeftijd variërend tussen 45 en 75 jaar, ingeschreven bij 18 huisartspraktijken.

De onderzochte populatie ($n=3171$) bestond uit een selectie van de totale populatie. In de huisartspraktijken werden gegevens verzameld met betrekking tot claudicatio intermittens (CI), perifere pulsaties, vasculaire risicofactoren, hart- en

hersenvaatlijden en de EA-index. De definitie van perifere arterieel vaatlijden was tweemaal een EA-index < 0.95 (interval: 1 week). De resultaten werden terugerekend naar de totale populatie.

We vonden een prevalentie van perifere arterieel vaatlijden van 6.9% (95%bi 5.7-8.2%); een derde deel van de gevallen (2.2%) had een EA-index < 0.75 . De prevalentie van CI was 6.6% (95%bi 5.2-7.9%), waarbij een vierde deel van de gevallen (1.6%) voldeed aan de klassieke WHO-criteria voor CI. De prevalentie van abnormale perifere pulsaties bedroeg 8% (95%bi; 6.5-9.5%). Perifere arterieel vaatlijden kwam niet significant vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, maar bij mannen was vaker sprake van een meer voortgeschreden vorm van perifere arterieel vaatlijden. Bij een vijfde deel (22%) van alle gevallen van perifere arterieel vaatlijden was sprake van klachten van CI ('symptomatisch'). Deze proportie correleerde met leeftijd (ouder), geslacht (man) en EA-index (lager). In de groep asymptomatische gevallen van perifere arterieel vaatlijden was de prevalentie van eveneens aanwezig hart- of hersenvaatlijden 3 tot 4 maal zo hoog als in de groep zonder perifere arterieel vaatlijden. Achtzestig procent van alle gevallen van perifere arterieel vaatlijden was niet als zodanig bij de huisarts bekend. Deze 'onbekende' groep bestond voornamelijk uit minder ernstige gevallen van perifere arterieel vaatlijden (meer vrouwen, jonger, minder lage EA-index, minder klachten). Toch bleek in de groep patiënten met een EA-index < 0.75 , nog 42% onbekend bij de huisarts.

We concludeerden dat huisartsen erin slagen de meest ernstige gevallen van manifeste atherosclerose te selecteren voor begeleiding en behandeling, maar dat zij hun activiteiten op het gebied van secundaire preventie van hart- en vaatziekten nog kunnen aanscherpen.

In *hoofdstuk 10* wordt ons onderzoek naar de diagnostische betekenis van klachten en bevindingen bij perifere arterieel vaatlijden besproken. Wij vergeleken klinische gegevens verzameld in 18 huisartspraktijken bij 1340 vrouwen en 1115 mannen in de leeftijd van 40.7-78.4 jaar, met de uitkomst van de bepaling van de EA-index. Perifere arterieel vaatlijden werd aanwezig geacht als de EA-index bij twee opeenvolgende gelegenheden (interval: 1 week) lager dan 0.95 was (11.5% van alle benen). De gegevens werden bivaariaat en met behulp van multiple logistische regressie geanalyseerd.

We vonden dat de drie klassieke kenmerken van perifere arterieel vaatlijden de meest informatieve diagnostische 'testen' bleken te zijn: het afnemen van een anamnese naar claudicatio intermittens (bivariate diagnostische odds ratio 5.5, sensitiviteit 28%, specificiteit 93%), palpatie van beide voetarteriën (odds ratio 22.7, sensitiviteit 66%, specificiteit 80-92%, beste enkelvoudige diagnostische procedure) en auscultatie van de arteria femoralis (odds ratio 7.7, sensitiviteit 27%, specificiteit 95%). De multivariabele odds ratio's van deze variabelen waren respectievelijk 3.3, 12.8 en 4.1.

Echter ook andere kenmerken kunnen bijdragen tot een verhoogde kans op perifere arterieel vaatlijden: mannelijk geslacht (odds ratio 1.3), leeftijd boven de 60 (odds ratio 2.2), eenzijdig koudere huidtemperatuur (odds ratio 2.1), hoge bloeddruk (odds ratio 1.5), roken (odds ratio 2.2) of de aanwezigheid van coronairlijden (odds ratio 1.8). Deze bevindingen zijn vooral van belang in die gevallen die niet voldoen aan het klassieke klinische patroon.

Onze multivariabele diagnostische modellen ondersteunen de intuïtieve schatting

van de kans op perifeer arterieel vaatlijden die een huisarts heeft na iedere fase van zijn klinische evaluatie van de patiënt. Bij veel patiënten zal hij ziekte kunnen uitsluiten met een hoge mate van zekerheid (60% van alle benen in onze onderzoekspopulatie had een voorspelde kans op perifeer arterieel vaatlijden $< 5\%$). Bij een kleine groep patiënten kan hij een met een hoge mate van zekerheid de diagnose perifeer arterieel vaatlijden stellen (1.3% van alle benen in ons onderzoek had een voorspelde kans op perifeer arterieel vaatlijden $> 80\%$). Als de kans op perifeer arterieel vaatlijden niet laag genoeg is om de aandoening te mogen uitsluiten, maar niet hoog genoeg om de diagnose te kunnen stellen (in onze onderzoekspopulatie had 38% van alle benen een voorspelde kans op perifeer arterieel vaatlijden tussen 5 en 80%), zou de huisarts het (laten) doen van niet-invasief vaatonderzoek kunnen overwegen om zijn diagnostische onzekerheid te verkleinen.

Samenvattend: onze analyse laat zien dat traditionele klinische diagnostiek de huisarts voldoende gegevens oplevert om een zinnige beslissing te kunnen nemen over de noodzaak van aanvullende diagnostiek of therapie bij patiënten met klachten verdacht voor perifeer arterieel vaatlijden. Het zou nuttig zijn als onze diagnostische modellen extern gevalideerd zouden worden door ze uit te testen in een vergelijkbare onderzoekspopulatie.

In *hoofdstuk 11* worden de belangrijkste resultaten van ons onderzoek besproken in relatie tot onze vraagstellingen en recente literatuur. Ook wijden we een beschouwing aan diverse methodologische aspecten, worden de consequenties van onze resultaten voor de huisartspraktijk besproken en worden enkele ideeën voor verder onderzoek gepresenteerd.

Ons onderzoek maakt duidelijk dat de huisarts in vele gevallen de hypothese dat perifeer arterieel vaatlijden aanwezig is kan verwerpen of bevestigen op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en groene kaartgegevens. Als dat niet met voldoende zekerheid mogelijk is, kan de huisarts het pocket-Doppler apparaat gebruiken om de EA-index te bepalen en zo zijn diagnostische onzekerheid te verminderen. De bepaling van de EA-index in de huisartspraktijk bleek reproduceerbaar en valide. We konden praktische beslisregels voor de bepaling en de interpretatie van de EA-index opstellen.

De resultaten van ons onderzoek kunnen een bijdrage leveren aan goede werkafspraken tussen huisartsen, vasculaire functie-afdelingen en vaatspecialisten omtrent het gebruik van niet-invasief vaatonderzoek door de huisarts.

De notie dat perifeer arterieel vaatlijden een uiting is van gegeneraliseerde atherosclerose dient praktische consequenties te hebben voor de huisarts. Ons onderzoek laat zien dat de huisarts zijn feitelijk handelen met betrekking tot de secundaire preventie van hart- en vaatziekten nog kan aanscherpen.

In de nabije toekomst hopen we resultaten te kunnen publiceren over de conservatieve behandeling van perifeer arterieel vaatlijden, over indicatoren met betrekking tot de prognose van de aandoening en over de klinische relevantie van asymptomatisch perifeer arterieel vaatlijden. Ons huidige databestand kan gebruikt worden om een alternatieve analyse van diagnostische gegevens te testen.

Er is meer onderzoek nodig op het gebied van de 'quality of life' van patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Ook zou het nuttig zijn onderzoek te doen naar het effect van het gebruik van het pocket-Doppler-apparaat door huisartsen op de hoeveelheid, de kwaliteit en het uiteindelijke resultaat van verwijzingen naar de

vaatspecialist.

Voor toekomstig onderzoek naar perifere arterieel vaatlijden vanuit de huisartspraktijk, is het noodzakelijk dat er consistente definities en codes voor deze aandoening komen. In zijn algemeenheid geldt dat epidemiologisch onderzoek van chronische aandoeningen vanuit de huisartspraktijk alleen mogelijk is, indien de klinische gegevens die huisartsen dag-in dag-uit verzamelen, voldoen aan wetenschappelijke normen (volledigheid, standaardisatie). Dit zal makkelijker zijn als geautomatiseerde protocollen, inpasbaar in de dagelijkse routines van de huisarts, beschikbaar komen.