

Diagnostics at the point-of-care in general practice

Citation for published version (APA):

Schols, A. M. R. (2018). *Diagnostics at the point-of-care in general practice: acute cardiopulmonary symptoms*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20181017as>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181017as](https://doi.org/10.26481/dis.20181017as)

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.

Summary

SUMMARY

In **chapter 1**, the general introduction of this thesis, we discuss that diagnostic tests can assist general practitioners (GPs) in the clinical decision-making process. Point-of-care tests (POCTs), in particular, may be useful in patients presenting with acute symptoms in general practice, because the results may affect the decision-making at the time of the consultation. The number of available POCTs has increased exponentially in the past few decades and POCTs are increasingly wanted and used by GPs. Although POCTs have a number of potential benefits, GPs also have expressed concerns with regard to such tests. Therefore, it is important that these tests are thoroughly evaluated before implementation in clinical practice.

Acute cardiopulmonary symptoms are fairly common in general practice and can be caused by serious or minor conditions, with the latter constituting the majority of cases. Accurately diagnosing patients with these symptoms is often considered challenging and GPs have expressed a desire to use POCTs in these patients specifically.

The general aim of this thesis is to assess the current state of point-of-care tests in general practice in general and in acute cardiopulmonary symptoms specifically.

In the Netherlands, during office hours, GPs typically have access to most medical imaging, laboratory tests and a variety of POCTs without referral to secondary care, but knowledge on GPs' access to diagnostic tests during out-of-hours care was lacking. **Chapter 2** provides an overview of current GP access to diagnostic tests – imaging, function tests, laboratory tests and POCTs – during GP out-of-hours care in the Netherlands and **chapter 3** describes the current GP use, future needs and GPs' attitudes toward POCTs in the Netherlands.

In 2014, GPs in the Netherlands had limited and varying access to diagnostics during GP out-of-hours care. Electrocardiography was only available in 26% of all services and regular laboratory blood tests in 37% of out-of-hours services. All services had a glucose POCT and a urine dipstick test available while merely

21% utilized a D-dimer POCT and none a troponin POCT. In the same year, a limited number of POCTs - glucose (96%), urine nitrite and leucocytes (96%), pregnancy (94%), haemoglobin (58%) and C-Reactive Protein (CRP) (48%) - were used by GPs during office hours. GPs stated a desire for POCTs to be available for acute thromboembolic diseases (D-dimer), heart conditions (troponin, BNP) and infections (CRP, chlamydia), with POCTs for cardiopulmonary diseases at the top of the list. They considered a proven effect on the immediate decision-making in general practice (46%) and reliability of the POCT (35%) key aspects of a POCT.

Chapter 4 describes the results of a modified international e-Delphi procedure of four rounds among expert panel members from different professional backgrounds, aiming to reach consensus on an internationally and multidisciplinary supported definition of a POCT in general practice. This led to the following definition: *'A POCT in family practice is a test to support clinical decision making, which is performed by a qualified member of the practice staff nearby the patient and on any part of the patient's body or its derivatives, during or very close to the time of consultation, to help the patient and physician to decide upon the best suited approach, and of which the results should be known at the time of the clinical decision making.'*

As POCTs for cardiopulmonary diseases were desired most, we decided to investigate GPs' experiences with cardiopulmonary consultations at GP out-of-hours services. **Chapter 5** discusses the results of a qualitative study, consisting of 15 face-to-face semi-structured interviews with Dutch GPs, on their experiences with out-of-hours cardiopulmonary consultations. And indeed, GPs considered cardiopulmonary consultations at GP out-of-hours services as challenging and difficult, which is comparable to results from other studies. They related these consultations with tension and uncertainty leading to defensive behaviour, including a lower threshold for performing diagnostics and referrals to secondary care. Views with regard to additional diagnostic tests, as a partial solution for the perceived problem, differed among GPs, with some GPs advocating more access to diagnostics, while others primarily expressed concerns with regard to new diagnostics.

To evaluate the possible role of POCTs in patients with acute cardiopulmonary symptoms, we systematically reviewed the literature to assess whether using POCTs in primary care patients with these symptoms leads to more accurate diagnosis and impacts clinical management, as these aspects were considered as most important by GPs. **Chapter 6** shows that only seven prospective studies evaluated the effect of GP use of a POCT – four different biomarkers, that is D-dimer, troponin, heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and B-type natriuretic peptide (BNP) - on clinical diagnostic accuracy and only two of these also evaluated outcomes with regard to clinical management. One study investigated the effect of a troponin POCT on actual referral rates to secondary care and the other study reported the effect of a BNP POCT on time to appropriate treatment. The results of this review show that there is limited and inconclusive evidence that actual GP use of POCTs in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms leads to more accurate diagnoses and affects clinical management. However, one large prospective study on GP use of a D-dimer POCT included in the review showed promising results, especially when the POCT was combined with a clinical decision rule.

Before considering wide implementation of a D-dimer POCT, it is useful to investigate the current (urgent) referral pathways of venous thromboembolism (VTE) and to analyse the current role of laboratory D-dimer testing in those referred with suspected VTE. This might provide useful insights on how GPs currently test and refer VTE suspected patients and may inform possible widespread D-dimer POCT implementation. **Chapter 7** discusses the results of a retrospective analyses of patients in whom the GP determined a D-dimer value or had a diagnostic work-up for suspected VTE in a non-academic hospital in 2015. We found that of those patients urgently referred, approximately one third was diagnosed with VTE. Urgent referrals based on clinical assessment only (without D-dimer testing) led to a VTE diagnosis in 74% of patients, while in those referred based on clinical assessment and a D-dimer test this was 15%. GPs annually requested approximately five D-dimer tests per 1 000 patients. This means that in the Netherlands, a GP will infrequently (\leq once a month) use a D-dimer test in daily practice. We conclude that although D-dimer testing contributes to the diagnostic work-up of VTE, GPs have a high detection rate for

VTE in patients who they urgently refer to secondary care based on clinical assessment only.

Chapter 8 is an editorial wherein we argue that more point-of-care does not necessarily mean better care; we address several concerns with regard to the evaluation and implementation of POCTs. In this chapter we discuss a recent systematic review that analysed all 40 diagnostic Horizon Scan reports on POCTs of recent years. The review shows that most POCTs were investigated for clinical performance (71%), but only 18% of all studies evaluated the clinical effectiveness of a POCT. Moreover, the mean time to completion of a full evaluation cycle was 9 years. Furthermore, we address some issues with regard to implementation of POCTs, paying special attention to aspects such as excessive and non-evidence based test use and quality management.

Taking the diagnostic pathway of suspected pulmonary embolism as an example for the diagnostic pathway in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS), two kinds of add-on diagnostics at the point-of-care could be interesting to investigate, that is a cardiac POCT and a clinical decision rule. As the H-FABP POCT has shown an insufficient diagnostic accuracy to detect ACS and no other potential cardiac POCT robust and reliable enough for use in general practice exists yet, we decided to investigate a potentially promising clinical decision rule, the Marburg Heart Score (MHS), and a few other potential predictors of ACS. In **chapter 9**, we present the results of a novel and innovative nationwide 2-week 24/7 flash mob study. The primary aim of this prospective flash mob study was to externally validate MHS or to develop an adapted clinical decision rule for GPs to safely rule out ACS in patients referred to secondary care for suspected ACS. Moreover, we evaluated the feasibility of using this new flash mob method for large scale, relatively inexpensive and fast research in general practice.

The results of this study show that MHS, using a cut-off value of ≤ 2 , and the GP's clinical assessment of ACS individually have an insufficient diagnostic accuracy to safely rule out ACS in patients referred to secondary care for suspected ACS. We were unable to construct a more accurate clinical decision rule from the investigated possible predictors of ACS. Moreover, with this study

we illustrate that flash mob research in family medicine is feasible and may be considered as a new research method, to investigate relatively simple clinically relevant research questions in general practice on a large scale in a relatively short timeframe.

In **chapter 10**, the general discussion, we discuss the main findings of this thesis and their implications. We evaluate diagnostics at the point-of-care specifically in patients with acute cardiopulmonary symptoms, within the existing clinical pathways. The purpose and role of cardiopulmonary diagnostics at the point-of-care and other considerations, such as the patient population and POCT implementation, are discussed. Moreover, we elaborate on recruitment challenges in general practice research and a novel research design (flash mob research).

The results of this thesis show that GPs wish to use more POCTs, specifically to assist them in the decision-making process in patients with acute cardiopulmonary symptoms. Yet, there is limited and inconclusive evidence that GP use of POCTs in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms leads to more accurate diagnoses and affects clinical management. Moreover, MHS could not be validated in a referred population suspected of ACS. We argue that future research on diagnosing patients with acute cardiopulmonary symptoms should focus on either a strategy combining a clinical decision rule and a POCT or a clinical decision rule incorporating a POCT.

Samenvatting

SAMENVATTING

In **hoofdstuk 1**, de algemene introductie van dit proefschrift, bespreken we hoe diagnostische testen huisartsen kunnen ondersteunen bij de medische besluitvorming. Vooral sneltesten kunnen waardevol zijn in de huisartsenpraktijk bij patiënten die zich presenteren met acute klachten, omdat de resultaten van deze testen nog tijdens het consult van invloed kunnen zijn op de besluitvorming. Het aantal beschikbare sneltesten is exponentieel gestegen gedurende de laatste decennia. Huisartsen hebben toenemend behoefte aan sneltesten en het gebruik hiervan neemt toe. Ondanks de mogelijke voordelen van sneltesten, hebben huisartsen ook een aantal bedenkingen met betrekking tot dit soort testen. Daarom is het van belang (snel)testen zorgvuldig te evalueren voorafgaand aan eventuele implementatie in de praktijk.

Acute cardiopulmonale klachten komen vaak voor in de huisartspraktijk en kunnen worden veroorzaakt door een ernstige onderliggende aandoening of een onschuldige aandoening, waarbij laatstgenoemde het vaakst voorkomt. Het correct diagnosticeren van patiënten met dergelijke symptomen wordt vaak gezien als uitdagend en huisartsen hebben juist bij deze patiënten behoefte aan sneltesten.

Het primaire doel van dit promotieonderzoek is om de huidige stand van zaken van sneltesten in de huisartspraktijk - in het algemeen en meer specifiek bij acute cardiopulmonale klachten - te bepalen.

Tijdens reguliere praktijkuren hebben huisartsen in Nederland over het algemeen direct toegang tot beeldvormend onderzoek, laboratoriumbepalingen en verschillende sneltesten zonder dat een verwijzing naar de tweede lijn nodig is. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de beschikbaarheid en toegang van huisartsen tot diagnostische testen - beeldvorming, functietesten, laboratoriumtesten en sneltesten - tijdens avond-, nacht- en weekenddiensten (ANW-diensten) in Nederland. **Hoofdstuk 3** beschrijft het huidige gebruik van, de behoefte aan en de houding ten aanzien van sneltesten onder Nederlandse huisartsen.

In 2014 hadden huisartsen in Nederland beperkte en per huisartsenpost sterk wisselende toegang tot diagnostiek tijdens ANW-diensten. Electrocardiografie was slechts beschikbaar op 26% van de huisartsenposten en standaard laboratorium bloedtesten op 37% van de posten. Op alle posten waren glucosesneltesten en urine-dipsticktesten beschikbaar, terwijl op slechts 21% van de posten een D-dimeersneltest en op geen van de posten een troponinesneltest beschikbaar was. In datzelfde jaar werden door huisartsen een beperkt aantal sneltesten - glucose (96%), nitriet en leukocyten in de urine (96%), zwangerschap (94%), hemoglobine (58%) en C-Reactief Proteïne (CRP) (48%) - gebruikt tijdens reguliere praktijken. Huisartsen hebben vooral behoefte aan sneltesten voor acute trombo-embolische aandoeningen (D-dimeren), hartklachten (troponine, BNP) en infecties (CRP, chlamydia), waarbij sneltesten voor cardiopulmonale aandoeningen het meest worden gewenst. Volgens huisartsen zijn de betrouwbaarheid (35%) en een bewezen effect op het directe handelen in de huisartspraktijk (46%) de belangrijkste aspecten van een sneltest.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de resultaten van een internationale, e-Delphi studie van vier rondes onder expert panelleden met verschillende professionele achtergronden. Het doel van deze procedure was het bereiken van consensus over een internationale en multidisciplinair gesteunde definitie van sneltesten ('point-of-care' testen) in de huisartsgeneeskunde. Dit leidde tot de volgende definitie: *'Een sneltest ('point-of-care' test) in de huisartsgeneeskunde is een test ter ondersteuning van de medische besluitvorming, welke wordt uitgevoerd door een gekwalificeerd medewerker van de huisartspraktijk, nabij de patient en op ieder lichaamsdeel van de patient of derivaten daarvan, gedurende of rondom het consult, waarvan de resultaten bekend dienen te zijn ten tijde van de medische besluitvorming om de patiënt en arts te ondersteunen bij de beslissing voor het meest gepaste beleid.'*

Aangezien huisartsen aangaven het meest behoefte te hebben aan sneltesten voor cardiopulmonale aandoeningen, besloten we om de ervaringen van huisartsen met cardiopulmonale consulten op de huisartsenpost te onderzoeken.

Hoofdstuk 5 toont de resultaten van een kwalitatieve studie, bestaande uit 15

semigestructureerde interviews met huisartsen in Nederland over hun ervaringen met cardiopulmonale consulten op de huisartsenpost. Zoals verwacht, beschouwden huisartsen cardiopulmonale consulten op de huisartsenpost als uitdagend en moeilijk, hetgeen overeenkomt met de resultaten uit eerdere studies. Ze associeerden deze consulten met gevoelens van spanning en onzekerheid. Dit leidt tot defensief gedrag dat zich uit in een lagere drempel voor het verrichten van diagnostiek en het verwijzen van patiënten naar de tweede lijn. Opvattingen met betrekking tot het gebruik van aanvullende diagnostische testen, als een gedeeltelijke oplossing voor het ervaren probleem, verschilden tussen huisartsen. Sommige huisartsen pleitten voor meer toegang tot diagnostiek, terwijl anderen vooral zorgen uitten met betrekking tot nieuwe diagnostische middelen.

Om de rol van sneltesten bij patiënten met acute cardiopulmonale symptomen te evalueren, hebben we een systematisch literatuuronderzoek verricht (**hoofdstuk 6**). We onderzochten hierbij of het gebruik van sneltesten bij eerstelijns patiënten met deze symptomen leidt tot meer correcte diagnoses en invloed heeft op het medisch beleid, aangezien huisartsen deze aspecten in ons eerder onderzoek als het meest relevant beschouwden. We vonden slechts zeven prospectieve studies die het effect op de diagnostische waarde van het gebruik van sneltesten - vier verschillende biomarkers, namelijk D-dimeer, troponine, heart-type fatty acid-binding proteïne (H-FABP) en B-type natriuretisch peptide (BNP) - door huisartsen in de dagelijkse praktijk evalueerden. Slechts twee van deze studies evalueerden ook uitkomsten met betrekking tot het medisch beleid. Eén studie onderzocht het effect van een troponinesneltest op het daadwerkelijke aantal verwijzingen naar de tweede lijn en de andere studie rapporteerde over het effect van een BNP sneltest op de tijdsduur tot aan een adequate behandeling. De resultaten van dit literatuuronderzoek laten zien dat er beperkt en geen overtuigend bewijs is dat het daadwerkelijk gebruik van sneltesten door huisartsen bij eerstelijns patiënten met acute cardiopulmonale klachten leidt tot meer correcte diagnoses en van invloed is op het medisch beleid. Echter, één grote - in het literatuuronderzoek geïncorporeerde - prospectieve studie over het gebruik van een D-dimeer sneltest bij de verdenking op een longembolie toonde

veelbelovende resultaten, vooral wanneer de sneltest werd gecombineerd met een beslisregel.

Voordat wordt overwogen om een D-dimeer sneltest op grote schaal te implementeren, is het zinvol om de huidige (spoed)verwijspaden bij een verdenking op veneuze tromboembolieën (VTE) te onderzoeken en om de huidige rol van de laboratorium D-dimeer test bij patiënten die worden verwezen met de verdenking VTE te analyseren. Dit kan mogelijk tot zinvolle inzichten leiden over hoe huisartsen op dit moment patiënten met verdenking VTE diagnosticeren en verwijzen en zou ons kunnen informeren over mogelijk wijdverspreide D-dimeer sneltest implementatie. **Hoofdstuk 7** bespreekt de resultaten van een retrospectieve analyse van patiënten waarbij de huisarts een D-dimeer heeft bepaald dan wel patiënten waarbij diagnostiek is verricht voor de verdenking VTE in een niet-academisch ziekenhuis in 2015. Van alle met spoed verwezen patiënten werd ongeveer een derde gediagnostiseerd met VTE. Spoedverwijzingen gebaseerd op enkel de klinische beoordeling van de huisarts (zonder D-dimeer test) leidde in 74% van de gevallen tot een VTE diagnose. Bij spoedverwijzing gebaseerd op de klinische beoordeling plus D-dimeer test door de huisarts gold dat in 15% van de gevallen. Jaarlijks vroegen huisartsen ongeveer vijf D-dimeer testen per 1 000 patiënten aan. Een huisarts gebruikt de D-dimeer test dus slechts incidenteel (minder dan één keer per maand) in de dagelijkse praktijk. We concluderen dat, hoewel de D-dimeer test bijdraagt aan het diagnostisch onderzoek bij VTE, huisartsen patiënten goed kunnen inschatten die zij rechtstreeks met spoed verwijzen naar de tweedelijns voor de verdenking op VTE op basis van enkel de klinische beoordeling.

Hoofdstuk 8 is een redactioneel artikel waarin we beargumenteren waarom meer sneltesten niet per definitie leiden tot betere zorg; we beschrijven verschillende bedenkingen ten aanzien van de evaluatie en implementatie van sneltesten. In dit hoofdstuk bespreken we een recent systematisch literatuuronderzoek waarin alle 40 diagnostische 'Horizon Scan' rapporten van recent ontwikkelde sneltesten zijn geanalyseerd. Het literatuuronderzoek laat zien dat de meeste sneltesten op hun testkarakteristieken en onderscheidend vermogen om een aandoening aan te tonen of uit te sluiten werden onderzocht

(71%). Daarentegen evalueerden slechts 18% van alle studies de klinische effectiviteit van een sneltest, dat wil zeggen of het gebruik van de test patiënt gerelateerde uitkomsten verbetert. Bovendien bedraagt de gemiddelde tijd van aanvang tot afronden van een volledige evaluatiecyclus 9 jaar. Verder bespreken we een aantal aandachtspunten met betrekking tot de implementatie van sneltesten, zoals buitensporig en niet evidence-based testgebruik en kwaliteitsmanagement.

Als we het diagnostisch zorgpad van patiënten met de verdenking op een longembolie als voorbeeld nemen voor het diagnostisch zorgpad van patiënten verdacht voor een acuut coronair syndroom (ACS), dan zijn twee vormen van aanvullende sneltestdiagnostiek interessant om te onderzoeken, namelijk een cardiale sneltest en een beslisregel. Een bestaande H-FABP sneltest heeft recentelijk een onvoldoende diagnostische waarde getoond in de dagelijkse huisartspraktijk om ACS te detecteren en vooralsnog is er geen alternatieve cardiale sneltest, robuust en betrouwbaar genoeg voor gebruik in de huisartspraktijk, voorhanden. We besloten daarom om een potentiële veelbelovende klinische beslisregel, de Marburg Heart Score (MHS), en enkele andere veelbelovende voorspellers voor ACS te evalueren. In **hoofdstuk 9** presenteren we de resultaten van een innovatieve, landelijke twee weken durende 24/7 flashmob studie. Met deze prospectieve flashmob studie beoogden we de MHS extern te valideren of een aangepaste beslisregel te ontwikkelen voor het veilig uitsluiten van ACS bij verwezen patiënten verdacht voor ACS. Daarnaast wilden we de haalbaarheid evalueren van het gebruik van deze nieuwe flashmob methode voor relatief goedkoop en snel onderzoek op grote schaal binnen de huisartspraktijk.

De resultaten van deze studie laten zien dat de MHS, met een afkapwaarde van ≤ 2 , en het klinisch oordeel van de huisarts onafhankelijk van elkaar een onvoldoende onderscheidend vermogen hebben om ACS in de huisartspraktijk veilig uit te sluiten bij verwezen patiënten verdacht voor ACS. We konden geen nauwkeurigere beslisregel ontwikkelen uit de onderzochte mogelijke predictoren van ACS. We laten met deze studie zien dat flashmob onderzoek in de huisartsgeneeskunde haalbaar is en beschouwd mag worden als een nieuwe

onderzoeksmethode om relatief eenvoudige medisch relevante onderzoeksvragen in de huisartspraktijk op grote schaal en in een relatief kort tijdsbestek te onderzoeken.

In **hoofdstuk 10**, de algemene discussie, bespreken we de belangrijkste bevindingen en hun implicaties. We evalueren sneltestdiagnostiek in het bijzonder bij patiënten met acute cardiopulmonale klachten binnen de bestaande medische zorgpaden. Het doel en de rol van cardiopulmonale sneltestdiagnostiek en andere overwegingen, zoals de patiëntpopulatie en sneltest implementatie, worden besproken. Bovendien weiden we uit over wervingsuitdagingen in huisartsgeneeskundig onderzoek en een nieuw onderzoeksdesign (flashmob onderzoek).

De resultaten in dit proefschrift laten zien dat huisartsen graag meer sneltesten zouden willen gebruiken, met name om hen te ondersteunen bij de besluitvorming bij patiënten met acute cardiopulmonale klachten. Echter, op dit moment is er beperkt en geen overtuigend bewijs dat het gebruik van sneltesten door huisartsen bij patiënten met acute cardiopulmonale klachten leidt tot meer correcte diagnoses en het beleid beïnvloedt. Bovendien kon de MHS niet worden gevalideerd in een voor ACS verdachte verwezen populatie. Wij stellen dat toekomstig onderzoek naar het diagnosticeren van patiënten met acute cardiopulmonale klachten zich zou moeten richten op een strategie waarbij ofwel een klinische beslisregel wordt gecombineerd met een sneltest dan wel een sneltest is geïntegreerd in een beslisregel.