

Samenvatting

Huisartsen worden regelmatig geconsulteerd door patiënten met chronische of recidiverende neusklachten. De meerderheid van deze patiënten krijgt advies of therapie van hun huisarts, gebaseerd op diens diagnose, zonder verwijzing naar een specialist. Het ontbreekt de huisarts echter aan wetenschappelijk gefundeerde richtlijnen voor het stellen van de juiste diagnose en het kiezen van een daarbij passend beleid. Richtlijnen die gebaseerd zijn op onderzoek in andere populaties, zoals patiënten op poliklinieken, zijn, ten gevolge van bias, waarschijnlijk niet van toepassing in de huisartspraktijk. Dit proefschrift heeft als doel het leveren van informatie waarmee richtlijnen kunnen worden opgesteld voor het diagnostisch beleid bij patiënten met chronische of recidiverende neusklachten in de huisartspraktijk.

Uit de literatuur blijkt dat er twee belangrijke problemen spelen. Ten eerste is er geen algemeen geaccepteerde classificatie van neusaandoeningen. Er lijkt weliswaar een ruime mate van overeenstemming te bestaan over de nomenclatuur van de verschillende neusaandoeningen, maar er zijn geen eenduidig geformuleerde definities van de gebruikte termen. Daarom is het vooralsnog onduidelijk of het mogelijk is onderscheid te maken tussen verschillende neusaandoeningen. Ten tweede is in de huisartspraktijk vrijwel geen diagnostisch onderzoek naar neusaandoeningen uitgevoerd.

In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven. De achtergrond van het onderwerp van studie wordt beschreven en het doel van het proefschrift wordt gepresenteerd. Dit doel was tweevoudig: - onderzoeken of het mogelijk is onderscheid te maken tussen verschillende vormen van neusaandoeningen bij patiënten met chronische of recidiverende neusklachten in de huisartspraktijk, en - het bepalen van de diagnostische waarde van de anamnese, het lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek (in vivo en in vitro tests) voor de verschillende neusaandoeningen.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht van de literatuur gegeven. Er bleek geen degelijke classificatie van neusaandoeningen te zijn. Alhoewel er veel literatuur bestaat over de pathofysiologie, is er nog veel onverklaard, met name voor de niet-allergische neusaandoeningen. Uit de literatuur over de epidemiologie van neusaandoeningen blijkt dat het "ijsberg-fenomeen" een belangrijk punt is, waardoor resultaten van onderzoek dat niet in de eerstelijns werd uitgevoerd, waarschijnlijk niet van toepassing zijn in de huisartspraktijk. Er is vrijwel geen literatuur over de diagnostische waarde van de anamnese, het lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek in de huisartspraktijk. Zelfs voor andere populaties is het onduidelijk welke onderdelen van de anamnese noodzakelijk zijn en wat daarvan de diagnostische waarde is. Er is veel geschreven over de vergelijking van in vivo en in vitro tests; desondanks is het onduidelijk of de ene methode valider is dan de andere. De therapie van neusaandoeningen was geen onderwerp van onderzoek maar wordt wel kort genoemd. Voor allergische rhinitis vormt de vermindering van de expositie aan de oorzakelijke allergenen een belangrijk onderdeel van het beleid; daarom is het identificeren van de oorzakelijke allergenen belangrijk.

In **Hoofdstuk 3** wordt de methode van het onderzoek gepresenteerd. De overwegingen bij het ontwerp van de studie worden genoemd, evenals de resultaten van een pilot study, naar aanleiding waarvan de methoden werden aangepast. Ook worden

hier de kenmerken van de onderzoekspopulatie beschreven. Bij de opzet van het onderzoek was veel aandacht besteed aan de aantrekkelijkheid van deelname voor zowel de patiënten als de huisartsen. Tussen 1 maart 1990 en 1 maart 1991 werden 365 patiënten van 12 jaar of ouder, die hun huisarts bezochten wegens langdurige of recidiverende neusklachten, ingesloten door 25 huisartsen in 19 huisartspraktijken, gelegen zowel in de stad als op het platteland in Zuid-Holland (Leiden, Alphen aan den Rijn en de omliggende dorpen). Eén huisarts (M.C.) bezocht alle patiënten en verzamelde de volgende gegevens: de antwoorden op een uitgebreide vragenlijst en de resultaten van lichamelijk onderzoek, echo van de sinus maxillaris, eosinofilie van het neusslijmvlies, totaal IgE, de Phadiatop test, 7 tot 10 radioallergosorbent tests (RASTs) en huid prik tests voor 14 allergenen (Appendix 2).

Door het ontbreken van een classificatie van neusaandoeningen, was er geen goed gedocumenteerde referentie waar de diagnose op gebaseerd zou kunnen worden. Omdat het algemeen aanvaard is dat de diagnose van neusaandoeningen gebaseerd moet zijn op interpretatie van zowel klinische parameters (klachten en bevindingen van lichamelijk onderzoek) als paraklinische parameters (aanvullend onderzoek), werd besloten aan referenties te komen door deskundigen op het gebied 'consensus diagnoses' te laten maken. Uit de diverse consensus methoden werd de Delphi techniek gekozen omdat deze het voordeel heeft dat alle deelnemers gelijke kansen krijgen om hun mening te uiten. Voor toepassing in dit onderzoek werd de Delphi methode gewijzigd.

In Hoofdstuk 4 worden de resultaten van de Phadiatop test vergeleken met die van een RAST panel voor 7 veel voorkomende inhalatie allergenen. Het RAST panel diende als referentie. De sensitiviteit van de Phadiatop was 94%, de specificiteit 98%, de positief voorspellende waarde 97% en de negatief voorspellende waarde 95%. Het geringe percentage fout-negatieve en fout-positieve uitkomsten kon nog verder worden verminderd door het afkappunt van de Phadiatop-ratio (1.00) te vervangen door twee afkappunten: 0.75 en 1.15. Dit resulteerde in drie mogelijke uitkomsten: een zeer hoog voorspellende positieve uitkomst, een zeer hoog voorspellende negatieve uitkomst en een uitkomst 'onzeker'.

In Hoofdstuk 5 wordt de consensus procedure besproken waarmee de 'consensus diagnoses' werden verkregen die als referentie zouden dienen in de volgende hoofdstukken. Door middel van een gemodificeerde Delphi techniek die bestond uit drie rondes (waarvan de eerste twee anoniem), gaven drie deskundigen (een allergoloog, een KNO-arts en een huisarts) hun diagnoses, gebaseerd op de klachten, de bevindingen van het lichamelijk onderzoek en de resultaten van de in vivo en in vitro tests, alle op papier weergegeven. Voor dit doel was een lijst met diagnoses samengesteld (Appendix 3). Na de eerste ronde varieerde Cohens Kappa van 0.91 voor allergische rhinitis tot 0.04 voor medicamenteuze rhinitis. Om de belasting voor de deskundigen binnen redelijke grenzen te houden, werd besloten de tweede en derde ronde te beperken tot de volgende diagnoses (uiteindelijke Kappa's tussen haakjes): allergische rhinitis als geheel (0.89-0.94) en gedifferentieerd voor 14 verschillende allergieën (0.78-0.95); neuspoliepen (0.96-1.00); en aspecifieke nasale hyperreactiviteit (0.58-0.70). De uiteindelijke prevalenties in de studiepopulatie waren: allergische rhinitis 47% (daarnaast 4% onzeker); en neuspoliepen 4% (0% onzeker). Aspecifieke nasale hyperreactiviteit was matig in 27% en ernstig in

8% van de patiënten. Voor de andere diagnoses, die door de deskundigen alleen in de eerste ronde werden beoordeeld, waren de resultaten: vasomotore rhinitis 21% (41% onzeker); anatomische obstructies 20% (23% onzeker); infectieuze rhinitis 4% (29% onzeker); en medicamenteuze rhinitis 0.3% (10% onzeker).

In Hoofdstuk 6 wordt onderzocht welke klachten (uit een lijst van 271 punten) en bevindingen van lichamelijk onderzoek (uit een lijst van 38 punten) het best voorspellen voor allergische rhinitis, gedifferentieerd voor 9 verschillende allergenen. Met logistische regressie werden voor iedere allergie maximaal 4 onafhankelijk voorspellende variabelen gevonden. De maximale voorspellende waarde was rond 80% voor graspollen en huisstofmijt allergie; voor de andere allergieën was dit 60% of minder. De minimale voorspellende waarde was 3% of minder, behalve voor graspollen (6%) en huisstofmijt allergie (10%). Het lichamelijk onderzoek droeg niet bij tot de diagnose. Er werd geconcludeerd dat het stellen van de diagnose aan de hand van de anamnese alleen voor graspollen allergie met voldoende zekerheid mogelijk was, terwijl bij veel patiënten de veel voorkomende allergieën konden worden uitgesloten, met uitzondering van huisstofmijt allergie. Er werd geadviseerd de anamnese te gebruiken voor de selectie van aanvullend onderzoek.

In Hoofdstuk 7 wordt onderzocht welke combinaties van klachten en resultaten van RASTs of huid prik tests het best voorspellen voor allergische rhinitis, gedifferentieerd voor 7 verschillende allergenen. Het bleek mogelijk diagnostische criteria op te stellen, die de anamnestiche bevindingen combineerden met de resultaten van of RASTs of huid prik tests, resulterend in een vrijwel perfect onderscheid tussen patiënten met de diagnose allergische rhinitis en patiënten waarbij die diagnose afwezig werd verondersteld. Dit onderscheid was significant beter dan het onderscheid, gebaseerd op alleen anamnestiche gegevens. Deze diagnostische criteria combineerden voor de meeste allergieën slechts een enkel anamnestiche gegeven met of een RAST of een huid prik test. Voor vrijwel alle allergieën waren de positief en de negatief voorspellende waarden 97% of hoger.

In Hoofdstuk 8 wordt de diagnostische waarde van de Phadiatop test en het totaal IgE voor allergische rhinitis bepaald. Voor de Phadiatop test was de positief voorspellende waarde 99% en de negatief voorspellende waarde 93%. Door invoer van een derde Phadiatop uitkomst 'onzeker' (Phadiatop ratio >0.75 en ≤ 1.00) kon het percentage fout-negatieve Phadiatop resultaten worden gereduceerd van 7% naar 2%. Voor het totaal IgE was de positief voorspellende waarde 83% en de negatief voorspellende waarde 71%. Als het resultaat van de Phadiatop test bekend was, droeg het totaal IgE geen relevante informatie meer bij.

In Hoofdstuk 9 wordt eosinofilie in een uitstrijkje van het neusslijmvlies geëvalueerd voor de diagnostiek van allergische rhinitis en van eosinofiele niet-allergische rhinitis. Twee onderzoekers, en zo nodig een derde, beoordeelden het percentage eosinofielen op een vier-puntenschaal. De eerste twee onderzoekers vertoonden overeenstemming over het percentage eosinofielen in 315 (87%) van 363 patiënten; de lineair gewogen Kappa was 0.33. De positief voorspellende waarde van neusslijmvlies eosinofilie ($\geq 10\%$ eosinofielen) was voor allergische rhinitis $30/37 = 81\%$, de negatief voorspellende waarde $172/312 = 55\%$. Toevoeging van de resultaten van neusslijmvlies

eosinofilie aan de informatie die al van de anamnese bekend was, resulteerde in een significante maar erg kleine verbetering van het onderscheid tussen patiënten met en zonder allergische rhinitis; deze verbetering werd niet klinisch relevant geacht. De prevalentie van eosinofiele niet-allergische rhinitis was $7/349 = 2.0\%$; het vaststellen van deze diagnose werd niet van belang geacht. Bepaling van neusslijmvlies eosinofilie werd niet aanbevolen voor toepassing in de huisartspraktijk.

In **Hoofdstuk 10** worden de resterende niet-allergische neusaandoeningen behandeld. Analyse van de resultaten van de meeste van deze aandoeningen was moeilijk vanwege ontbrekende 'consensus diagnoses' als gevolg van de beperking van de consensus procedure tot de eerste ronde. Desondanks kon voor ieder van de niet-allergische neusaandoeningen worden afgeleid welke de belangrijkste onderscheidende variabelen waren. Infectieuze rhinitis was waarschijnlijk aanwezig indien twee of meer van de volgende klachten en bevindingen van lichamelijk onderzoek aanwezig waren: anamnestiche geel of groen neussecreet, anamnestiche ophoesten van slijm, secreet op de concha inferior of felrode conchae. Echo-onderzoek droeg niet belangrijk bij tot deze diagnose. Een anatomische obstructie was waarschijnlijk aanwezig indien minstens drie van de volgende bevindingen aanwezig waren: anamnestiche klachten het hele jaar door en bij lichamelijk onderzoek een matige of ernstige septum deviatie, spina septi of crista septi. Neuspoliepen werden alleen gevonden door middel van rhinoscopia anterior. Aan medicamenteuze rhinitis zou moeten worden gedacht indien de patiënt vertelt regelmatig een lokaal decongestivum te gebruiken gedurende meer dan twee weken. Het uitsluiten van vasomotore rhinitis was mogelijk bij patiënten bij wie een van de andere neusaandoeningen aanwezig werd verondersteld en met name bij patiënten met een positieve Phadiatop uitkomst; hoe de diagnose vasomotore rhinitis bevestigd kon worden, bleef onduidelijk. Nasale hyperreactiviteit kon tamelijk goed worden voorspeld; echter, de klinische betekenis hiervan is waarschijnlijk beperkt.

In **Hoofdstuk 11** wordt een algemene discussie gehouden over de belangrijkste resultaten en de beperkingen en de sterke punten van het onderzoek. Een voorstel voor een diagnostisch beleid wordt gepresenteerd. Ten slotte worden aanbevelingen gegeven voor toekomstig onderzoek.

Appendix 1

Information for the patient

Informatie voor de patiënt