

Zur Notwendigkeit einer Stufendiagnostik in der Hausarztpraxis

- illustriert am Beispiel „Obstruktive Atemwegserkrankungen“

Prof. Dr. med. Antonius Schneider

- *Sie sind soeben aus einem herrlichen Urlaub in einem fernen exotischen Land zurückgekehrt. Während Ihres Aufenthalts haben Sie erfahren, dass es dort eine seltene Erkrankung gibt, die „Canine overhoo“, auch Bellsucht genannt. Bei dieser Erkrankung entwickelt sich beim Anblick eines Kaninchens ein Zwang zu bellen.*
- *Die Ansteckungsgefahr für Touristen ist zwar gering, dennoch entschließen Sie sich, bei Ihrem Arzt einen Test durchführen zu lassen, da die Heilungschancen bei einer Früherkennung deutlich besser sind als nach dem Ausbruch der Krankheit. Ein paar Tage später teilt Ihr Arzt Ihnen mit, dass Ihr Testergebnis positiv ist. Zusätzlich erhalten Sie folgende Informationen:*

Aus: Der Hund, der Eier legt. Beck-Bornholdt & Dubben

1. Testzuverlässigkeit:

- 99 von 100 infizierten Menschen werden durch den Test als krank identifiziert.
- 98 von 100 **nicht** infizierten Menschen werden durch den Test als gesund erkannt.

2. Prävalenz:

- Die Häufigkeit der Erkrankung ist gering: Auf tausend Gesunde kommt ein kranker Tourist, der in diesem exotischen Land war.

- Mit welcher Wahrscheinlichkeit sind Sie krank, wenn der Test positiv ist:



99%



98%



etwa 95%



etwa 50%



etwa 5%



2%



1%

⇒ Würden Sie sich einer weiteren Diagnostik unterziehen, wenn zur weiteren Abklärung ein kleiner chirurgischer Eingriff unter Vollnarkose erforderlich ist?

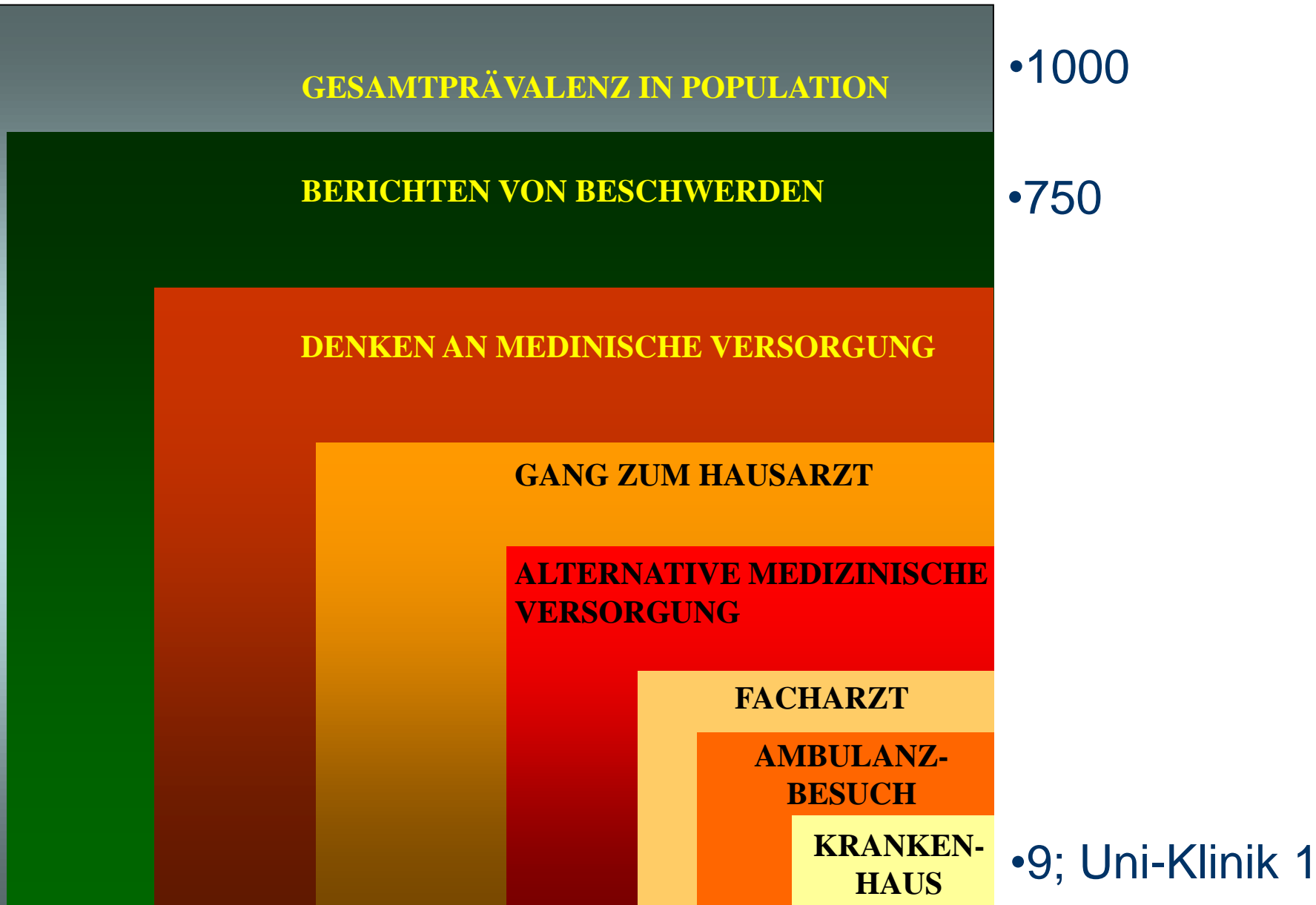
		Gesuchte Erkrankung		
		vorhanden	nicht vorhanden	
Testergebnis	positiv	Richtig Positive a	Falsch Positive b	a + b
	negativ	Falsch Negative c	Richtig Negative d	c + d
Gesamt		a + c	b + d	a+b+c+d

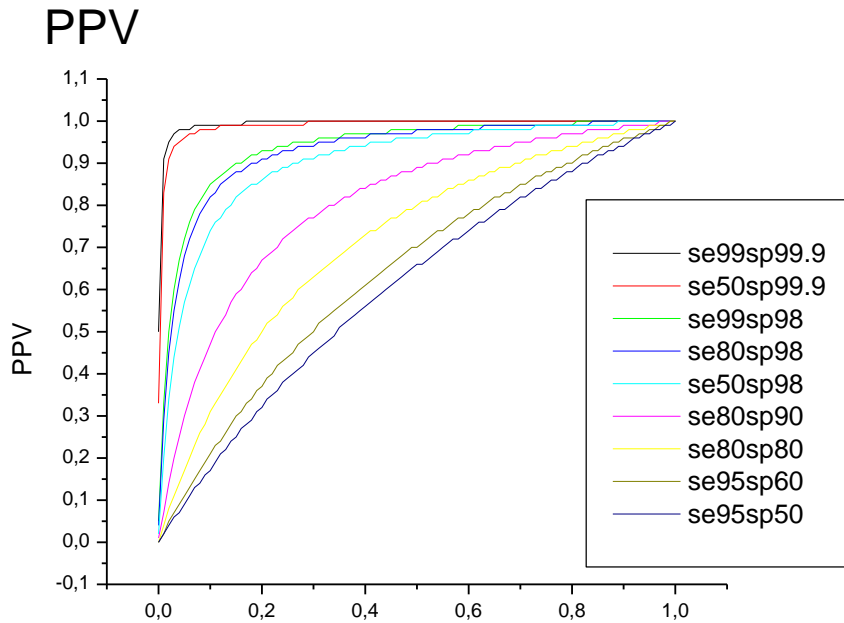
- Sensitivität = Wahrscheinlichkeit, dass ein Erkrankter erkannt wird ($a/a+c$)
- Spezifität = Wahrscheinlichkeit, dass ein Gesunder als gesund erkannt wird ($d/b+d$)
- Positiver Vorhersagewert = Wahrscheinlichkeit, dass ein Testpositiver krank ist ($a/a+b$)
- Negativer Vorhersagewert = Wahrscheinlichkeit, dass ein Testnegativer gesund ist ($d/c+d$)
- Vortestwahrscheinlichkeit = Prävalenz ($a+c/a+b+c+d$)

		krank	gesund	
Diag- nostisches Testergebnis	positiv	Richtig Positive 99	Falsch Positive 2000	2099
	negativ	Falsch Negative 1	Richtig Negative 98.000	98.001
Gesamt		100	100.000	100.100

- Auf 1000 Gesunde kommt 1 Kranker
- Sensitivität = 99% = $a/a+c = 99 : 100$
- Spezifität = 98% = $d/b+d = 98.000 : 100.000$
- Positiver Vorhersagewert = $99 : 2099 = 4,7\%$
- Negativer Vorhersagewert = $98000 : 98001 = 99,9\%$

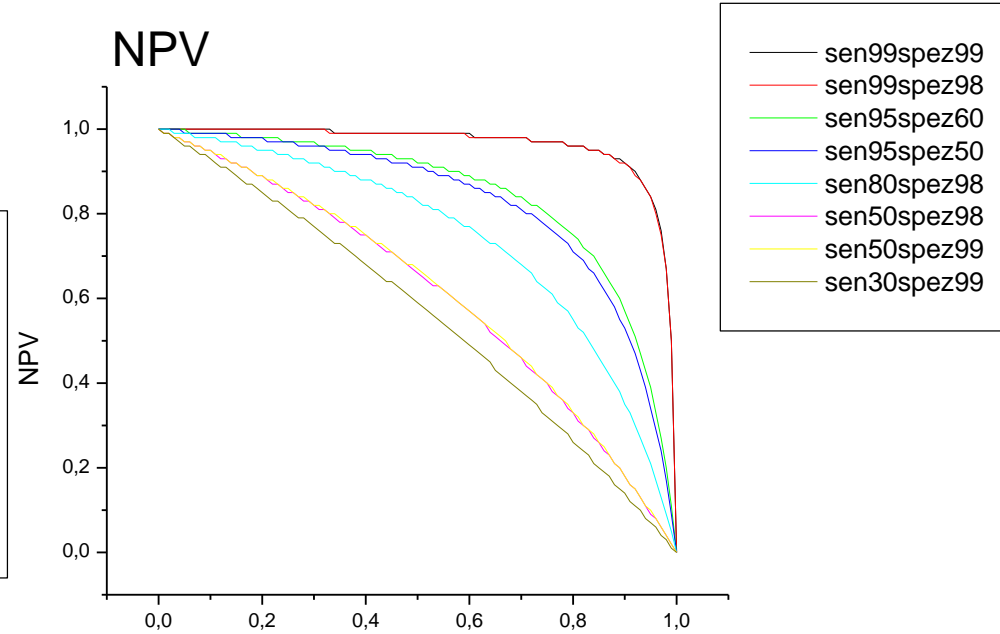
White KL, 1961 / Green 2001; NEJM: The ecology of medical care / -revisited





Prävalenz / Vortestwahrscheinlichkeit

$$PPV = \frac{sens}{sens + (1 - spez) \left(\frac{1}{p} - 1\right)}$$



Prävalenz / Vortestwahrscheinlichkeit

$$NPV = \frac{spez (1 - p)}{(1 - sens) p + spez (1 - p)}$$

Diagnostische Unsicherheit als Versorgungsrealität

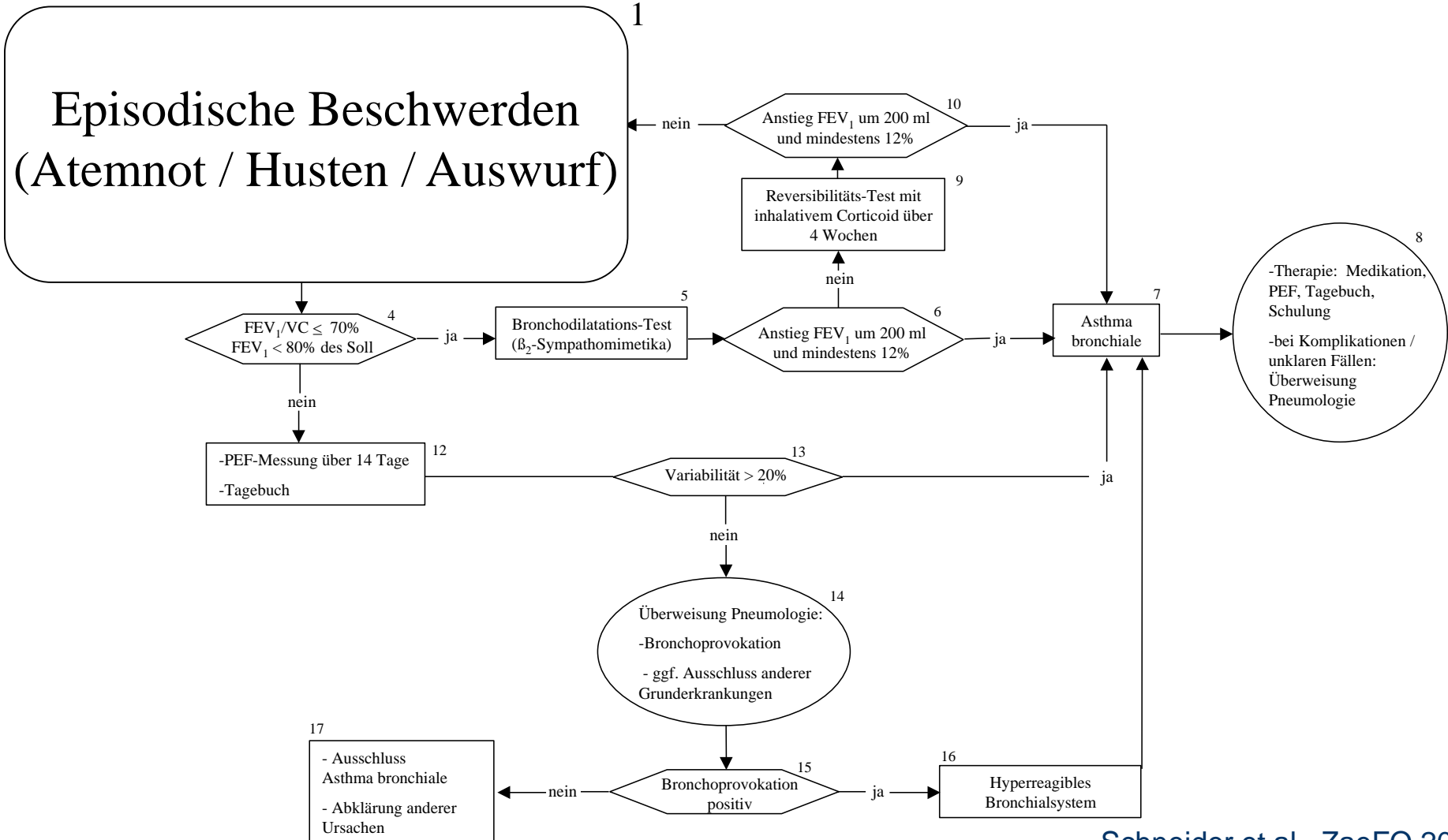
Wie kann die diagnostische Unsicherheit im hausärztlichen Alltag reduziert werden?

1. Anamnese
 2. Körperliche Untersuchung
 3. Zuwarten (= „test of time“)
 4. Apparative Diagnostik
- ⇒ **Schrittweise diagnostizieren = Stufendiagnostik**

Ist hausärztliche Medizin anders?



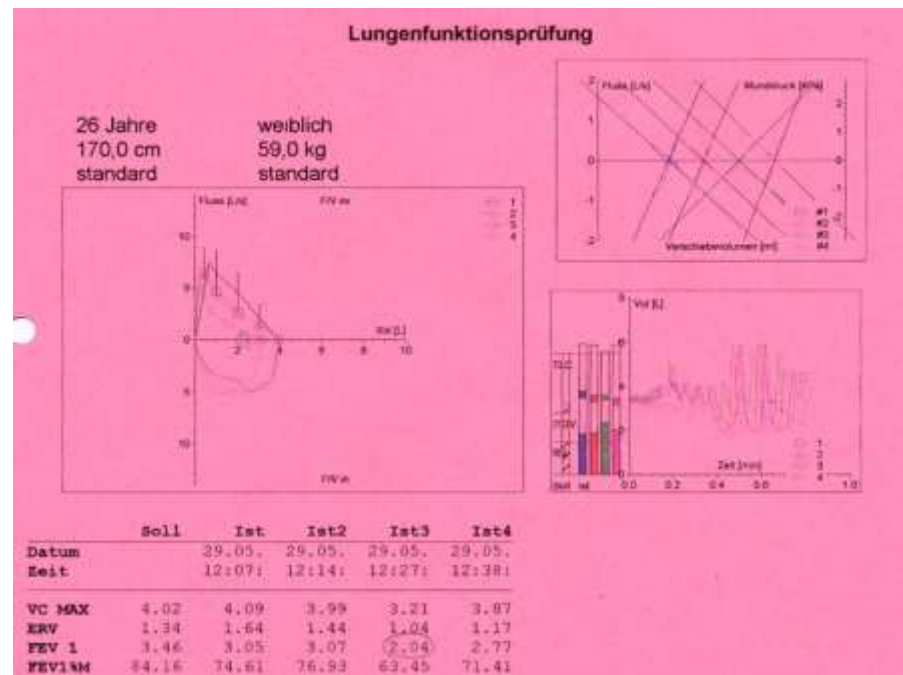
Asthma: reversible Atemwegsobstruktion



- Referenzstandard: Bodyplethysmographie + Bronchoprovokation
- Indextest: Fragebogen zu Symptomen
- 219 Hausarzt-Patienten, 259 Lungenfacharzt-Patienten, 300 Patienten aus Fachkrankenhaus

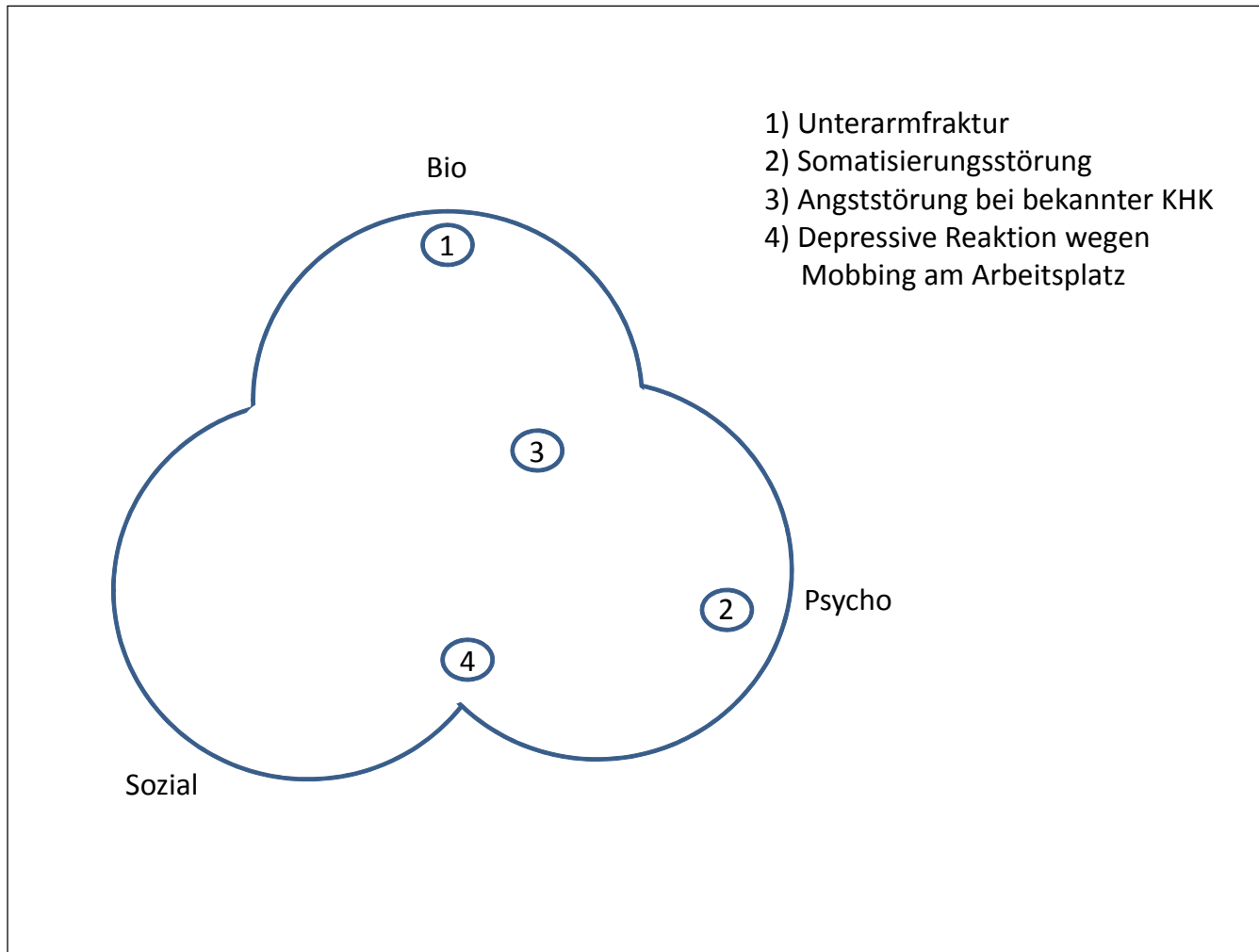


www.jaeger-toennies.com



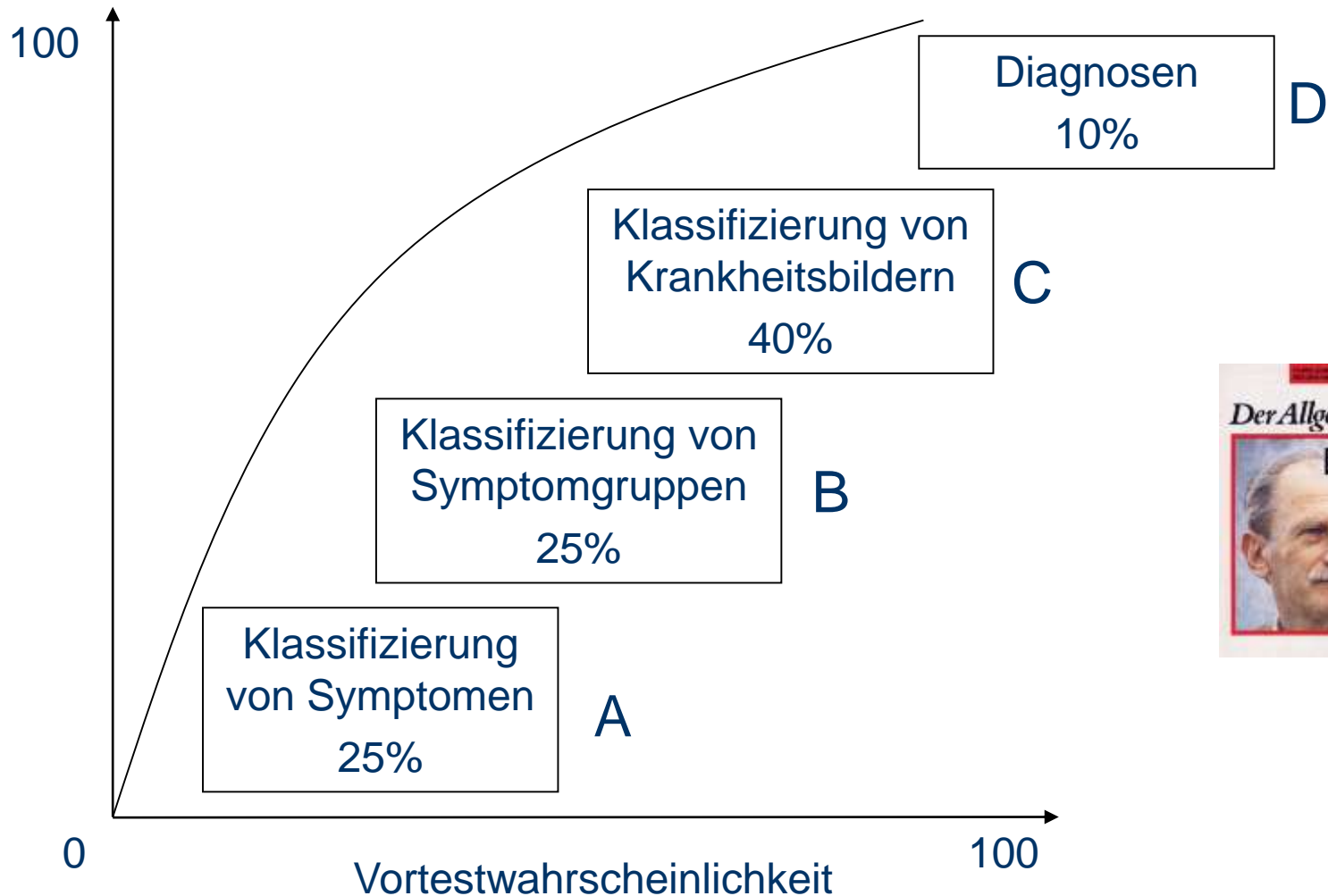
	Sens (95% CI)	Spez (95% CI)	OR (95% CI)
Praxis			
Pfeifendes AG	52.2 (42.0-62.2)	53.1 (44.5-61.6)	1.24 (0.72-2.13)
Husten	43.8 (34.0-54.2)	31.5 (24.1-40.0)	0.36 (0.20-0.63)
Dyspnoe Attacken	40.0 (30.2-50.6)	78.4 (70.4-84.7)	2.42 (1.32-4.44)
Belastungsdyspnoe	4.8 (1.9-11.8)	93.2 (87.2-96.5)	0.70 (0.20-2.39)
Nikotinabusus	41.6 (31.9-52.0)	35.9 (28.2-44.6)	0.40 (0.23-0.70)
Lungenfacharztpraxis			
Pfeifendes AG	52.4 (41.8-62.7)	65.6 (58.1-72.5)	2.10 (1.23-3.59)
Husten	52.5 (41.7-63.1)	63.9 (56.4-70.8)	1.96 (1.14-3.36)
Dyspnoe Attacken	8.9 (04.4-17.2)	88.2 (82.2-92.4)	0.73 (0.29-1.83)
Belastungsdyspnoe	25.0 (16.2-36.4)	78.4 (70.7-84.5)	1.21 (0.61-2.40)
Nikotinabusus	50.0 (39.4-60.6)	49.7 (42.3-57.2)	0.99 (0.58-1.67)
Krankenhaus			
Pfeifendes AG	76.0 (56.6-88.5)	33.6 (28.3-39.4)	1.60 (0.62-4.15)
Husten	48.0 (30.0-66.5)	51.8 (45.9-57.7)	0.99 (0.44-2.25)
Dyspnoe Attacken	32.0 (17.2-51.6)	81.6 (76.6-85.8)	2.09 (0.85-5.11)
Belastungsdyspnoe	36.0 (20.3-55.5)	32.3 (27.0-38.2)	0.27 (0.11-0.63)
Nikotinabusus	64.0 (44.5-79.8)	22.0 (17.57-27.3)	0.50 (0.21-1.19)

- ... eine Kernkompetenz des Hausarztes / -ärztin
- Arbeit im Niedrigprävalenzbereich
- Positiven Vorhersagewerte geringer?
- Gibt es „Sprünge“?
- Umfassendes Verständnis des Patienten: allen Aspekten gerecht werden



Programmierte Diagnostik (Braun, Mader, Danninger 1989)

Nachtestwahrscheinlichkeit



- **Diagnostische Unsicherheit / Unbestimmtheit systemimmanent**
 - Hausarzt erster Ansprechpartner, keine Selektion
 - Hinter einem Symptom viele Ursachen möglich
 - Niedrige Prävalenz der Erkrankung
 - Insgesamt: reduzierte diagnostische Treffsicherheit
- **Strategien, damit umzugehen**
 - Erlebte Anamnese, Langzeitbeziehung
 - Holistischer / bio-psycho-sozialer Umgang
 - Patientenzentrierte Kommunikation, Patienteneinbeziehung
 - Persönliche Charakteristika

- **Physician Reaction to Uncertainty (Gerrity et al.)**
 - Angst vor Unsicherheit beeinflusst Berufswahl
 - Hausärzte mehr Toleranz gegenüber Unsicherheit
 - Bei hoher Unsicherheit: Abneigung, Unsicherheit mit Patienten zu kommunizieren
- **Communicating and Dealing with Uncertainty (Schneider et al., PLOS One 2015)**
 - Selbstrating: hohe Unsicherheit korreliert mit viel diagnostischem Testen
 - Erhöhter Neurotizismus bei Ärzten korreliert mit Abneigung, Unsicherheit zu kommunizieren

- Mit welcher Genauigkeit lässt sich mit Hilfe der Spirometrie Asthma / COPD in der Hausarztpraxis diagnostizieren?
- Referenztest: Bodyplethysmographie
- Indextest: hausärztliche Spirometrie



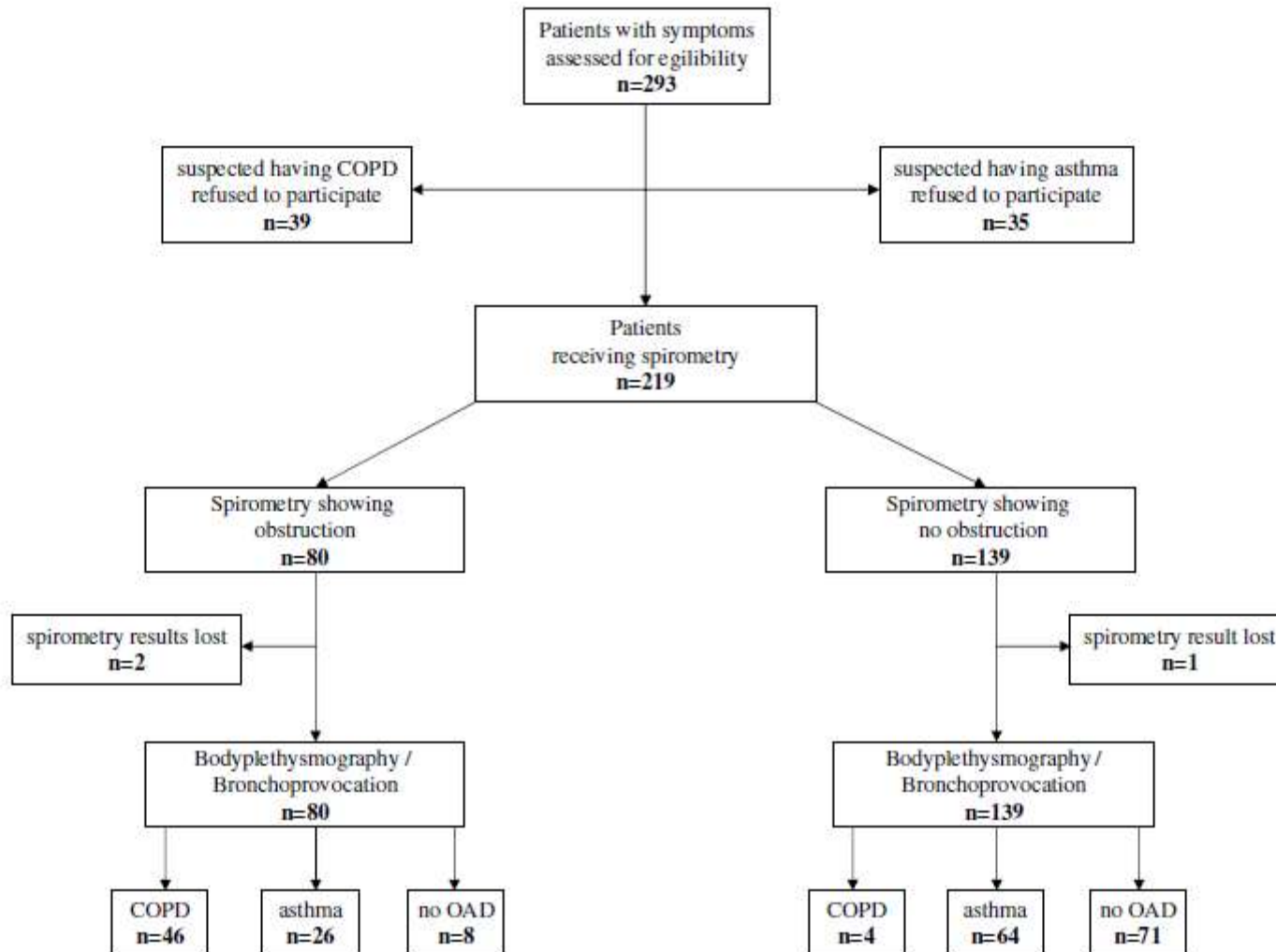


Figure 3

Flow chart of inclusion and diagnostic work up (COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; OAD = obstructive airway disease; OAD = obstructive airway disease).

Table 1: Characteristics of the study population. Values are number (proportion) or mean (SD); OAD = obstructive airway disease; COPD = Chronic obstructive airway disease (n = 219)

	Overall n (%)	Asthma n (%)	COPD n (%)	No OAD n (%)
n	219 (100)	90 (100)	50 (100)	79 (100)
Female	127 (57.7)	55 (61.1)	26 (54.1)	46 (58.2)
Obesity	30 (13.7)	8 (8.9)	10 (20.0)	12 (15.2)
Age (mean in years [sd])	43.8 [15.6]	37.9 [14.4]	56.9 [11.5]	42.1 [14.4]
Do you sometimes suffer from shortness of breath? (yes)	135 (61.4)	55 (61.1)	39 (76.3)	41 (51.9)
Have you suffered from wheezing in your chest? (yes)	108 (49.1)	47 (52.2)	30 (63.2)	30 (38.0)
Do you often suffer from a cough? (yes)	126 (57.3)	39 (43.3)	32 (65.8)	55 (69.6)
Do you often suffer from expectoration? (yes)	74 (33.6)	22 (24.4)	20 (36.8)	32 (40.5)
Have you been woken up with a feeling of tightness in your chest? (yes)	49 (22.3)	27 (30.0)	9 (10.5)	13 (16.5)
Have you been woken up by an attack of shortness of breath? (yes)	48 (21.8)	24 (26.7)	10 (18.4)	14 (17.7)
Have you suffered an asthma attack? (yes)	14 (6.4)	11 (12.2)	2 (2.6)	1 (1.3)
Do you suffer from any nasal allergies? (yes)	92 (41.8)	44 (48.9)	14 (31.6)	34 (43.0)
Do you often suffer from a common cold? (yes)	73 (33.2)	18 (20.0)	18 (26.3)	37 (46.8)
Do you smoke or did you smoke? (yes)	118 (53.4)	35 (38.9)	43 (86.8)	39 (49.4)
How much do/did you smoke? (mean in pack year [SD])	11.6 [17.7]	6.6 [12.9]	28.8 [21.7]	6.4 [11.9]

Diagnostische Genauigkeit der Spirometrie

	COPD	Keine COPD	
Spirometrie +	44	26	
Spirometrie -	4	134	
	48	160	208

Vortestwahrscheinlichkeit für COPD 23%

Vortestwahrscheinlichkeit für „keine COPD“ 77%

Sensitivität 92% (95%CI 80-97)

Spezifität 84% (95%CI 77-89)

Positiver Vorhersagewert PPV 63% (95%CI 51-73)

Negativer Vorhersagewert NPV 97% (95%CI 93-99)

- COPD lässt sich mit hoher Sicherheit ausschließen
- Dennoch könnten wir noch besser werden...!

MR Diagnostische Genauigkeit der Spirometrie TUM

	Asthma	Kein Asthma	
Spirometrie +	26	8	
Spirometrie -	63	71	
	89	79	168

Vortestwahrscheinlichkeit für Asthma 41%

Vortestwahrscheinlichkeit für „kein Asthma“ 59%

Sensitivität 29% (95%CI 21-39)

Spezifität 90% (95%CI 81-95)

Positiver Vorhersagewert PPV 77% (95%CI 60-88)

Negativer Vorhersagewert NPV 53% (95%CI 45-61)

MR Diagnostische Genauigkeit der Spirometrie

	Asthma	Kein Asthma	
Spirometrie +	26	8	
Spirometrie -	63	71	
	89	79	168

Vortestwahrscheinlichkeit für Asthma 41%

Vortestwahrscheinlichkeit für „kein Asthma“ 59%

Sensitivität 29% (95%CI 21-39)

Spezifität 90% (95%CI 81-95)

Positiver Vorhersagewert PPV 77% (95%CI 60-88)

Negativer Vorhersagewert NPV 53% (95%CI 45-61)

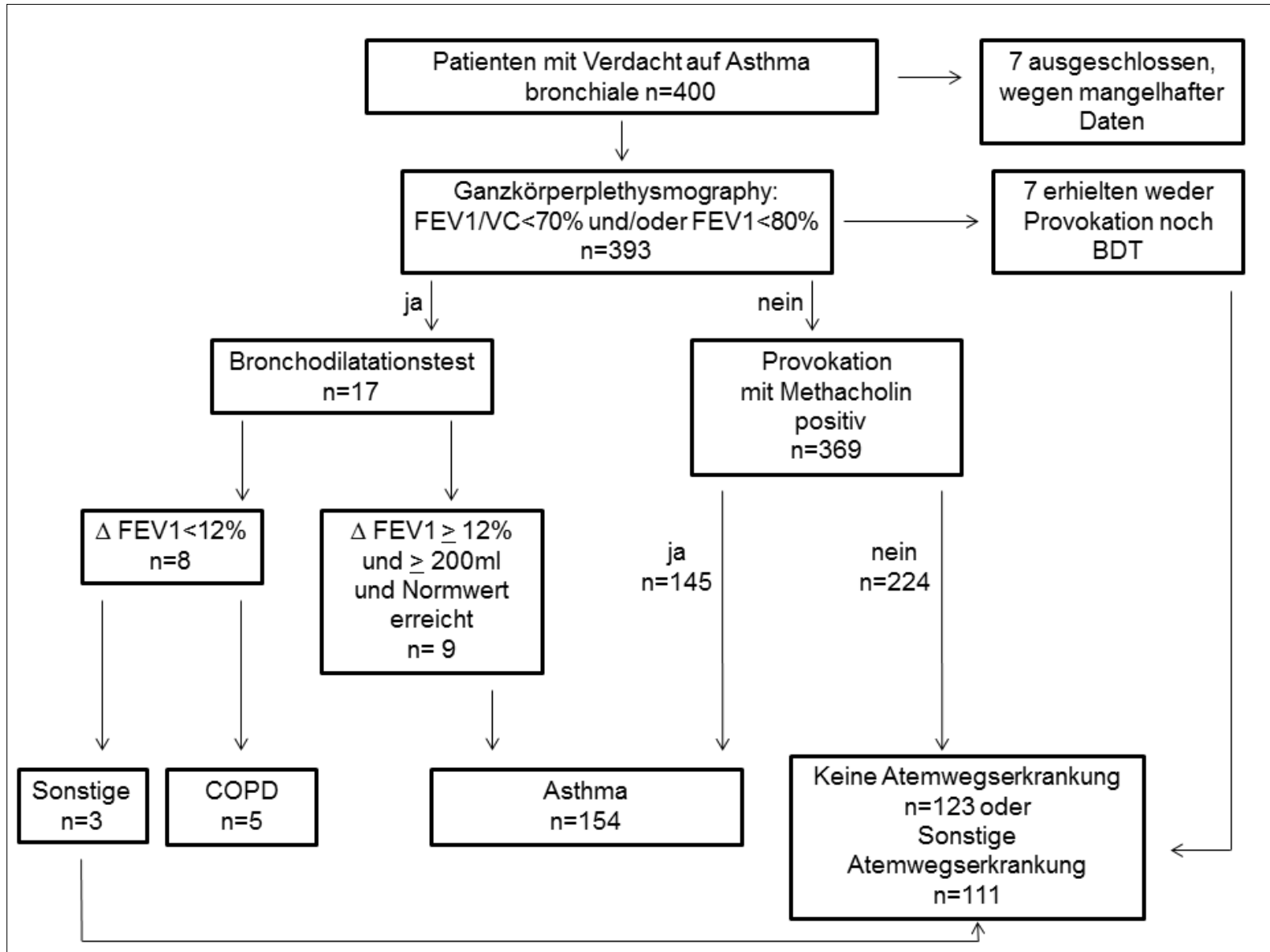
- Asthma lässt sich mit Spirometrie allein nicht ausschließen
- Patienten müssen zum Pneumologen zur Bronchoprovokation geschickt werden

Was tun bei unauffälliger Spirometrie?

- Bodyplethysmographie in der Routineversorgung seit den 80er Jahren breitflächig implementiert
- „Deutsches Unikat“
- Diagnostischer Zusatznutzen „added value“ in der Routineversorgung nie nachgewiesen
- Ausnahme: Decramer et al., Lancet Respir Med 2013
- Experimentelle Studien geben Hinweise (z.B. Nensa et al. 2009/2013)
- Erfahrung zeigt - Vorteile liegen auf der Hand: (s)R_{AW}, ITGV, funktionelle Residualkapazität, etc.

Diagnostische Genauigkeit der Bodyplethysmographie?

- 400 Patienten
- In einer Lungenfacharztpraxis mit 5 Pneumologen
- Konsekutiver Einschluss
- Nur Patienten zur Erstdiagnostik
- Referenzstandard:
 - Asthma wenn $FEV_1 < 80\%$ bzw. $FEV_1 / VC \leq 70\%$ und positiver Bronchodilatationstest oder positive Bronchoprovokation ($PC_{20}FEV_1$ oder $PC_{100}sR_{AW}$ auf mind. $2.0kPa*s$); 1-Konzentrations-4-Stufenprotokoll (Merget et al. 2009)
 - Pneumologen waren gegenüber FENO-Messung verblindet



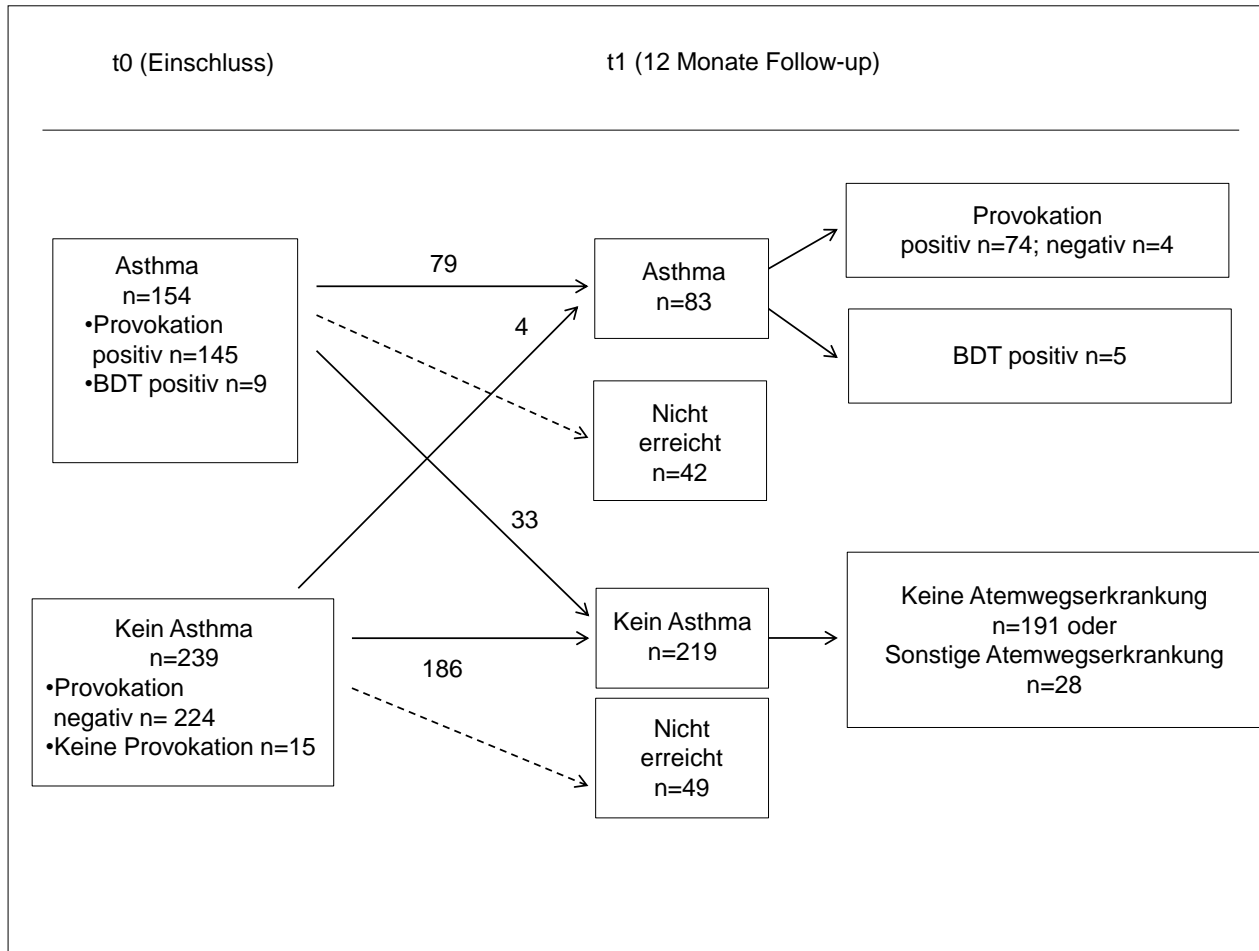
- Was tun, wenn der Goldstandard nicht golden?
- Oder wenn ein besserer Referenzstandard gefunden wird?
 - Traditioneller Referenzstandard = FEV_1
 - Hypothese: besserer Referenzstandard = sR_{AW}

- Was tun, wenn der Goldstandard nicht golden?
- Oder wenn ein besserer Referenzstandard gefunden wird?
 - Traditioneller Referenzstandard = FEV_1
 - Hypothese: besserer Referenzstandard = sR_{AW}
- Lösungsweg: delayed-type of diagnostic study
(=Diagnostische Studie vom Verzögerungstyp)
 - Follow-up: Krankheitsverlauf von Patienten wird verfolgt
 - Diagnostische Entscheidung unter Berücksichtigung des Verlaufs
 - Komitee entscheidet ohne Vorkenntnis der Ausgangswerte

(Knottnerus et al: Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. J Clin Epid 2003)
(Reitsma et al: A review of solutions of diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. J Clin Epid 2009)

Studiendesign: Delayed-type of diagnostic study

- 12 Monate nach Studieneinschluss:
 - Patienten-Interview
 - Hausarzt-Interview
 - Rückfrage bei Pneumologen
- Expertenkomitee:
 - Wenn Beschwerden / Medikation bei Patient, Hausarzt oder Pneumologen angegeben: Asthma
 - Wenn keine Beschwerden / Medikamente bei allen drei: kein Asthma



- Prävalenz Asthma zu t0 = 39,2%
- Prävalenz Asthma zu t1 = 27,5%

Indextest: Testergebnisse zum Studieneinschluss (t0)	Referenzstandard: Diagnose nach 12 Monaten (t1)		
	Asthma	Kein Asthma	
PC ₂₀ FEV ₁ positiv & PC ₁₀₀ sR _{AW} negativ	10 (12,0)	11 (5,0)	22
PC ₂₀ FEV ₁ positiv & PC ₁₀₀ sR _{AW} positiv	22 (26,5)	8 (3,7)	30
PC ₂₀ FEV ₁ negativ & PC ₁₀₀ sR _{AW} positiv	42 (50,6)	21 (9,6)	63
BDT FEV1 positiv	5 (6,0)	0 (0)	5
PC ₂₀ FEV ₁ negativ & PC ₁₀₀ sR _{AW} negativ	4 (20,8)	179 (81,7)	182
Gesamt	83 (100)	219 (100)	302

Indextest: Testergebnisse zum Studieneinschluss (t0)	Referenzstandard: Diagnose nach 12 Monaten (t1)		
	Asthma	Kein Asthma	
PC ₂₀ FEV ₁ positiv & PC ₁₀₀ sR _{AW} negativ	10 (12,0)	11 (5,0)	22
PC ₂₀ FEV ₁ positiv & PC ₁₀₀ sR _{AW} positiv	22 (26,5)	8 (3,7)	30
PC ₂₀ FEV ₁ negativ & PC ₁₀₀ sR _{AW} positiv	42 (50,6)	21 (9,6)	63
BDT FEV1 positiv	5 (6,0)	0 (0)	5
PC ₂₀ FEV ₁ negativ & PC ₁₀₀ sR _{AW} negativ	4 (20,8)	179 (81,7)	182
Gesamt	83 (100)	219 (100)	302

Nur FEV ₁ ausgewertet	Asthma (t1)	Kein Asthma (t1)	
(t0) Spirometrie- Parameter: PC ₂₀ FEV ₁ positiv oder BDT FEV ₁ positiv	37	19	56
(t0) Spirometrie- Parameter: PC ₂₀ FEV ₁ negativ	46	200	246
	83	219	302

Sensitivität 44,6% (95%KI 34,4-55,3)
 Spezifität 91,3% (95%KI 86,8-94,4)
 PPV 66,1% (95%KI 53,0-77,1)
 NPV 81,3% (95%KI 76,0-85,7)

FEV ₁ und sR _{AW} ausgewertet	Asthma (t1)	Kein Asthma (t1)	
(t0) GKP: PC ₁₀₀ sR _{AW} und/oder PC ₂₀ FEV ₁ oder BDT FEV ₁ positiv	79	40	119
(t0) GKP: PC ₁₀₀ sR _{AW} und PC ₂₀ FEV ₁ negativ	4	179	183
	83	219	302

Sensitivität **95,2%** (95%KI 88,3-98,1)
 Spezifität 81,7% (95%KI 76,1-86,3)
 PPV 66,4% (95%KI 57,5-74,2)
 NPV **97,8%** (95%KI 94,5-99,1)

- Bodyplethysmographie hat added value
- Vor allem extrem gut für rule-out (NPV 97,8%!)
- PPV weiterhin nicht besonders zufriedenstellend, bei Vortestwahrscheinlichkeit 30-40%

Bedeutung für die diagnostische „Versorgungskette“

- Pathologische **Spirometrie** in der Hausarztpraxis: gut für **rule-in** (**PPV=77%**) (Schneider et al., BMC Pulmonary Medicine 2009)
- Unauffällige **Spirometrie** in der Hausarztpraxis: **rule-out** nicht möglich
- **PEF-Variabilität ungeeignet** für Diagnostik von Asthma bronchiale (Tilemann et al., DMW 2009)
- Konsequenz: bei unauffälliger Spirometrie in der Hausarztpraxis Überweisung zum Pneumologen
 - Dort obligat **Bronchoprovokation im Bodyplethysmographen**: gut für **rule-out** (**NPV=97,8%**)
 - **Rule-in-Diagnostik** noch nicht optimal (**PPV=66,4%**)
 - Bei positiver Provokation: Watchful-waiting / Therapie ex juvantibus wie in der Hausarztpraxis
 - Weitere Forschung notwendig zur Verbesserung von PPV (FENO?)



- Stickstoffmonoxid wird bei eosinophilen Entzündungsprozessen freigesetzt, Messung als fraktioniertes exhalierendes NO (FENO)

	Asthma	Kein Asthma	
FENO > 46ppb	24	6	30
FENO ≤ 46ppb	51	79	130
	75	85	160

Vortestwahrscheinlichkeit für Asthma 47%%

Vortestwahrscheinlichkeit für „kein Asthma“ 53%

Sensitivität 32% (95%CI 23-43)

Spezifität 93% (95%CI 85-97)

Positiver Vorhersagewert PPV 80% (95%CI 63-91)

Negativer Vorhersagewert NPV 61% (95%CI 52-69)

➤ Bei NO > 46 Asthma wahrscheinlich 80%; bei NO > 76 PPV=100%

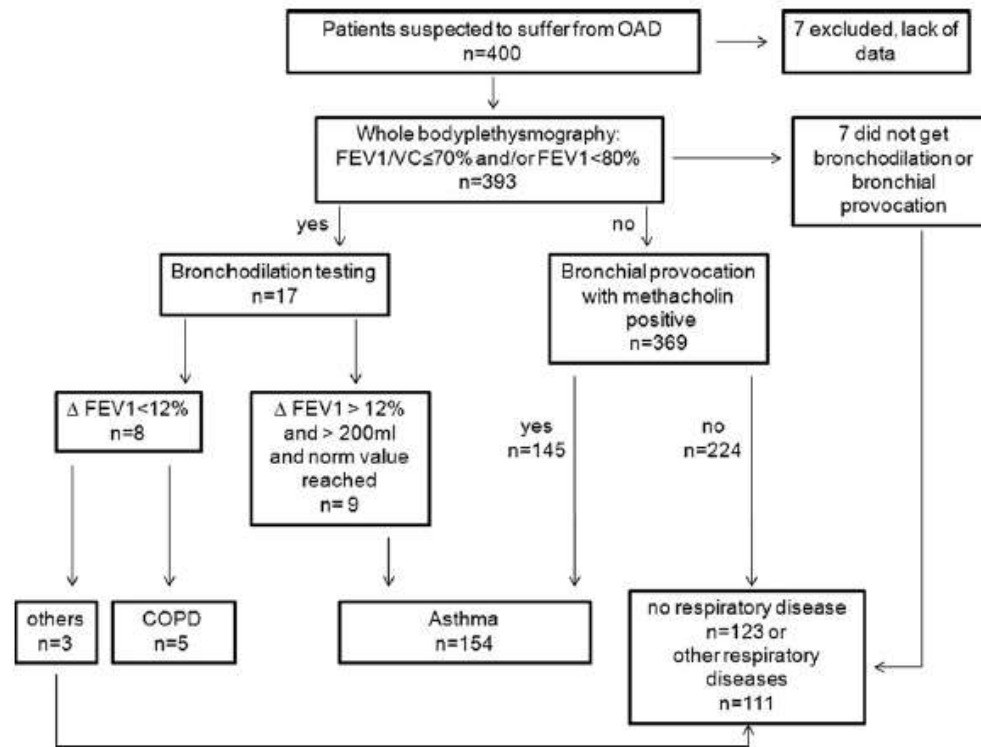


Figure 1 Flow chart of inclusion and diagnostic work up (OAD = obstructive airway disease).

Table 2 Relation between sputum cells and FENO; n = 128 patients delivered sputum.

Sputum cells	n (%)	Asthma n (%)	COPD n (%)	No OAD n (%)	FENO mean (sd)
Eosinophils	50 (39.1)	26 (52.0)	1 (2.0)	23 (46.0)	44.3 (48.9)
Neutrophils	19 (14.8)	5 (26.3)	0 (0)	14 (73.7)	18.5 (7.7)
Others (e.g. aerodigestive)	59 (46.1)	23 (39.0)	0	36 (61.0)	23.2 (22.4)
p-value		0.261 (Chi-Square-test)			0.002 (Kruskal-Wallis-test)

- Diagnostischer Prozess in der Hausarztpraxis besonders herausfordernd
- Diagnostik von Anfang an
- Bio-psycho-soziales Modell
- Umgang mit Unsicherheit als Kernkompetenz
- Asthma als Forschungsparadigma: kommt und geht, inter-individuelle und intra-individuelle Variation
- Noch wenig bekannt: Langzeitbeziehung, Intuition, kognitive Prozesse, diagnostisches Gespür