



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Lower respiratory tract infections in adults : a clinical diagnostic study in general practice

Graffelman, A.W.

### Citation

Graffelman, A. W. (2005, June 16). *Lower respiratory tract infections in adults : a clinical diagnostic study in general practice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3732>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3732>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

### **Samenvatting**

Dit proefschrift behandelt de klinische diagnostiek bij infecties van de onderste luchtwegen (OLI). Hierbij is gekeken naar patiënten die worden behandeld door de huisarts.

Het onderzoek was gericht op de volgende onderzoeksvragen:

- Welke micro-organismen worden in de huisartspraktijk gevonden bij patiënten met een OLI?
- Wat zijn de bevindingen bij radiologisch onderzoek van de thorax (borstkas) bij patiënten met een OLI en is er een relatie tussen de uitkomst van het radiologisch onderzoek en oorzaak van de infectie?
- Leveren regels uit de literatuur een betrouwbare voorspelling op voor de aanwezigheid van een pneumonie (longontsteking) in onze patiëntenpopulatie met een OLI?
- Is het mogelijk om in de huisartspraktijk een bacteriële infectie te voorspellen bij een patiënt met een OLI?
- Is het mogelijk om de aanwezigheid van *Mycoplasma pneumoniae* te voorspellen met informatie uit de anamnese (verhaal van de patiënt), uit het lichamelijk onderzoek en/of met eenvoudig uit te voeren laboratoriumonderzoek?

### **Inleiding**

Infecties van de onderste luchtwegen omvatten een scala aan aandoeningen van onschuldige aard die geen speciale behandeling behoeven, tot ernstige longontstekingen die met een antibioticum moeten worden behandeld. Omdat door het (onnodig) gebruik van antibiotica internationaal steeds meer bacteriën die infecties van de luchtwegen veroorzaken resistent worden, is het van belang om alleen die patiënten te behandelen die ook baat hebben bij de behandeling met een antibioticum. Om deze patiënten te kunnen selecteren zijn adequate diagnostische methoden nodig. Tot nu toe is onderzoek op dit gebied voornamelijk verricht bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Het hier beschreven onderzoek richt zich speciaal op patiënten die door de huisarts worden behandeld.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift is gekeken naar wat er al bekend is over de definitie, het voorkomen (incidentie) en de oorzaken van een OLI, het voorspellen van een mogelijke verwekker en het gebruik, de resistentie van de belangrijke verwekkers tegen en de effectiviteit van antibiotica.

Patiënten ervaren een grote verscheidenheid aan klachten en het is de taak van de huisarts om hierop de juiste diagnose te stellen. In de dagelijkse praktijk worden verschillende termen gebruikt om infecties van de onderste luchtwegen te beschrijven, meestal samenhangend met het betreffende specialisme

(bijvoorbeeld een bronchopneumonie door de radioloog en pneumokokken infectie door de microbioloog). Daarom is het bij wetenschappelijk onderzoek van belang een definitie te formuleren met duidelijke criteria voor de klachten en bevindingen om de onderzoekspopulatie te omschrijven. Op grond van ervaring is de omschrijving van een OLI in de loop der jaren steeds strikter geworden. In het hier beschreven onderzoek is gekozen voor de definitie van OLI waarbij de aanwezigheid van afwijkingen bij auscultatie (beluisteren met de stethoscoop) van de longen voorwaarde is. Hiermee wordt de inclusie van patiënten met een bovenste luchtweginfectie zoveel mogelijk vermeden omdat bovenste luchtweginfecties meestal worden veroorzaakt door een virus.

Nederlandse cijfers over het vóórkomen van OLIs zijn afkomstig van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en zijn samengesteld uit verschillende huisartsgeneeskundige registratiesystemen in het 'Nationaal Kompas'. De incidenties van OLI's (en met name van acute bronchitis en pneumonie) bij patiënten die de huisarts bezoeken, worden hierbij geschat op respectievelijk 35 en 8 per 1000 personen per jaar. Dit betekent dat huisartsen regelmatig met een OLI worden geconfronteerd.

Onderzoeksgegevens over de belangrijkste verwekkers van een OLI in de huisartspraktijk komen voornamelijk uit het buitenland. De resultaten van die onderzoeken zijn echter tegenstrijdig. Onderzoeken bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een (op de longfoto aangetoonde) pneumonie geven *Streptococcus pneumoniae* als belangrijkste verwekker. Om huisartsen te helpen bij de behandeling van patiënten met een OLI hebben diverse onderzoekers regels gemaakt om de aanwezigheid van een pneumonie te voorspellen. Regels die geschikt zijn voor patiënten die in een ziekenhuis zijn opgenomen zijn meestal niet toepasbaar voor huisartsen, omdat vaak gebruik wordt gemaakt van de resultaten van laboratorium- en radiologisch onderzoek. Deze aanvullende onderzoeken worden echter niet standaard toegepast in de huisartspraktijk.

De in augustus 2003 door het Nederlands Huisartsgenootschap uitgebrachte NHG-standaard 'Acuut hoesten' beveelt doxycycline aan als antibioticum van eerste keus, dit in tegenstelling tot Europese richtlijnen die amoxicilline (breedspectrumpenicilline) adviseren in de eerste lijn. De resistentie van pneumokokken voor penicilline is in Nederland echter laag zodat met deze resistentie in de praktijk geen rekening hoeft te worden gehouden. Hoewel de consumptie van antibiotica in Nederland de laagste is van Europa, is er toch bezorgdheid over mogelijke overconsumptie.

### **Opzet van het onderzoek**

In dit onderzoek zijn patiënten geïncludeerd die zich bij de huisarts meldden met klachten passend bij een infectie van de onderste luchtwegen. Om de

onderzoekspopulatie te beschrijven is gekozen voor de volgende inclusiecriteria:

- Afwijkingen bij auscultatie van de longen
- én
- twee van de drie hierna genoemde verschijnselen
  - Temperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  of koorts gedurende de afgelopen 48 uur;
  - Dyspnoe (kortademigheid) of hoesten (met of zonder sputum)
  - Tachypnoe (versnelde ademhaling), malaise of verwardheid.

De patiënten die voldeden aan deze criteria, werden aan huis bezocht. Daarbij is een standaardanamnese en lichamelijk onderzoek uitgevoerd en werd materiaal (bloed, sputum, keelwatten) afgenomen voor microbiologisch onderzoek. Na ongeveer 10 dagen werden de patiënten opnieuw bezocht voor afname van een tweede bloedmonster. Een thoraxfoto werd gemaakt 5-7 dagen na inclusie. Het onderzoek werd uitgevoerd in de periode 15 november 1998 tot 1 juni 2001 (behalve een zomervakantie gedurende juni tot en met augustus 2000) in huisartspraktijken te Zoetermeer, Leiden en Noordwijk.

### Onderzoekspopulatie

Honderdvijfenveertig patiënten van 18 jaar en ouder die door hun huisarts werden aangemeld met klachten passend bij een infectie van de onderste luchtwegen en die voldeden aan de definitie van een OLI, namen deel aan het onderzoek. De gemiddelde leeftijd was 51 jaar. De man/vrouw verhouding was 1:1,17. Zeventig patiënten (48%) hadden co-morbiditeit (één of meerdere onderliggende ziektes). De meest voorkomende waren cardiovasculaire (23%) en/of pulmonale (19%) aandoeningen.

### Resultaten van het onderzoek

In *hoofdstuk 3* wordt beschreven welke ziekteverwekkers bij de onderzoekspopulatie zijn gevonden. Bij 92 patiënten (63%) werden 100 ziekteverwekkers aangetroffen. Dit betrof bij 43 patiënten een bacterie en bij 57 patiënten een virus. Bij 8 patiënten werd zowel een bacterie als een virus gevonden. Bij 53 patiënten (37%) kon met de gebruikte technieken geen verwekker worden aangetoond. Het vaakst werd influenza-A-virus aangetroffen, gevolgd door *Haemophilus influenzae* en *Mycoplasma pneumoniae*. *Streptococcus pneumoniae* werd gezien bij 6% van de patiënten. Bijna alle patiënten zijn behandeld met een antibioticum. Op basis van de resultaten van dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat bij tenminste eenderde van de patiënten die behandeling overbodig was, omdat de verwekker uitsluitend een virus betrof.

In **hoofdstuk 4** wordt de beoordeling van de thoraxfoto's besproken en worden de bevindingen op deze foto's gerelateerd aan de uitslag van de microbiologische analyses. De berekeningen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op 129 patiënten waarbij alle benodigde gegevens beschikbaar waren. Eén of meerdere afwijkende bevindingen op de thoraxfoto werd gezien bij 72 (56%) van de patiënten. Afwijkingen passend bij een infectie (dat wil zeggen een pneumonie of tekenen van een verdikte bronchuswand) werden gezien bij 45 patiënten (35%). Een pneumonie werd gevonden bij 26 patiënten (20%), voornamelijk segmentale- en bronchopneumonie.

Bij 41 patiënten was sprake van een bacteriële infectie (inclusief de dubbel infecties) en bij 43 patiënten van een virale infectie. Van de patiënten met een bacteriële infectie hadden er 19 (46%) een afwijking op de thoraxfoto passend bij infectie en 12 (29%) een pneumonie. Bij de patiënten met een virale infectie waren dat respectievelijk 9 (21%) en 4 (9%) patiënten. Wanneer de thoraxfoto werd gebruikt als test om een bacteriële infectie te voorspellen, werden de volgende voorspellende waarden gevonden. De positief voorspellende waarden (kans op een bacteriële infectie) bij aanwezigheid van een pneumonie op de thoraxfoto was 75%, bij aanwezigheid van tekenen van infectie 68%. De negatief voorspellende waarden (kans op afwezigheid bacteriële infectie) waren respectievelijk, 57% en 61%. Met de thoraxfoto wordt in 61% (bij pneumonie) en in 63% (bij tekenen van infectie) een correct onderscheid gemaakt tussen virale en bacteriële verwekkers.

Bij gebruik van de thoraxfoto als indicatie voor de behandeling met een antibioticum kan een beperking van het antibioticumgebruik worden bereikt van respectievelijk 80% als het criterium pneumonie wordt gebruikt en 66% als het criterium tekenen van infectie wordt gebruikt. Het percentage onterecht niet-behandelde patiënten met een bacteriële infectie is echter in dat geval onaanvaardbaar hoog (35% bij pneumonie en 26% bij tekenen van infectie).

In **hoofdstuk 5** wordt beschreven hoe diverse regels om een pneumonie (een infiltraat op de thoraxfoto) te kunnen voorspellen, werden toegepast op onze patiëntenpopulatie. Dit met als doel om de waarde van deze regels te bepalen. De navolgende voorspellende regels werden beoordeeld:

- a. De regels waarbij met behulp van statistische technieken (logistische regressie) onafhankelijke voorspellende variabelen werden geselecteerd in de eigen patiëntenpopulatie. Met deze variabelen (temperatuur boven de 38°C, pijn achter het borstbeen, reeds bekende longziekten en een C-reactief proteïne [CRP]  $\geq 20$  mg/l in bloed) werden twee voorspellende regels gemaakt ('Model Prediction I' zonder de CRP-test en 'Model Prediction II' met CRP-test).
- b. Daarnaast werd een voorspellende regel gemaakt van in tekstboeken genoemde variabelen (temperatuur boven de 38°C, ernstig ziek zijn, pijn op de borst, ophoesten sputum, benauwdheid, gedempte percussie

- op de thorax, bronchiaal ademgeruis) passend bij een pneumonie. ('Model textbook')
- c. Voorts werd een voorspellende regel gemaakt op basis van door ervaren huisartsen als belangrijk gevonden variabelen (temperatuur boven de 38°C, ernstig ziek zijn, afwezigheid van kenmerken behorend bij een virale infectie). ('Model GP')
  - d. Tenslotte is in de literatuur gezocht naar regels die bestaan uit elementen van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek eventueel aangevuld met eenvoudig laboratorium onderzoek, ontworpen op basis van gegevens uit met onze patiëntenpopulatie vergelijkbare patiënten. Dit literatuuronderzoek leverde zes regels op. ('Model Singal', 'Model Heckering', 'Model Melbye', 'Model González Ortiz', 'Model Hopstaken I' en 'Model Hopstaken II').

De bovenstaande tien regels werden toegepast op onze patiëntenpopulatie van 129 patiënten waarvan alle benodigde gegevens beschikbaar waren en waarvan 26 patiënten een infiltraat (longontsteking) op de thoraxfoto hadden. Twee regels waren significant: één op basis van een statistische techniek, toegepast op de eigen patiëntenpopulatie 'Predictie II' (ROC\* 0.67) en 'Hopstaken II' (ROC 0.69), allebei na de toevoeging van de CRP test. Bij beschouwing van deze regels bleek dat de positief voorspellende waarden (de kans op een pneumonie na toepassen van deze regels) 57% en 47% waren ('Predictie II' en 'Hopstaken II') bij een voorafkans (de kans op een pneumonie voor toepassen van de regels) van 20%. De negatief voorspellende waarden (de kans op *geen* pneumonie na toepassen van deze regels) waren 84% en 84% ('Predictie II' en 'Hopstaken II') met een voorafkans (de kans op *geen* pneumonie na toepassen van deze regels) van 80%.

Uit bovenstaande kan worden geconcludeerd dat regels op basis van klinische informatie (gegevens uit de anamnese en het lichamenlijk onderzoek) de aanwezigheid van een pneumonie niet betrouwbaar kunnen voorspellen in onze patiëntenpopulatie. De toevoeging van de CRP-test deed de voorspellende waarden slechts met enkele procenten toenemen.

*\*ROC maat voor de gevoeligheid en de specificiteit van de regel als diagnostische test*

In **hoofdstuk 6** wordt de ontwikkeling van een voorspellende regel voor het aantonen van een bacteriële infectie besproken. In het deel van de populatie (84 patiënten) waarbij de verwekker van de onderste luchtweginfectie bekend was, werden met statistische technieken (logistische regressie) onafhankelijke variabelen geselecteerd uit de anamnese, het lichamenlijk onderzoek en eenvoudig uit te voeren aanvullend onderzoek. De hierna genoemde odds ratio (OR) geven de toename van de kans op een bacteriële infectie aan bij de genoemde variabelen. Hoofdpijn (OR 4.3), koorts (OR 8.0) en pijnlijke cervicale lymfeklieren (OR 8.7) bleken geassocieerd met een bacteriële infectie; rhinitis (neusverkouden) (OR 0.3) en diarree (OR 0.3) met een virale infectie.

## Samenvatting

Uit bovenstaande variabelen werd een voorspellende regel samengesteld, de 'klinische regel'. Van het aanvullend onderzoek bleek alleen de thoraxfoto van waarde. Door toevoeging van de thoraxfoto aan de formule ontstond de 'uitgebreide regel'. Van de 'klinische regel' werd een 'eenvoudige regel' gemaakt door de coëfficiënten uit de formule als volgt te vervangen: Diarree of rhinitis wanneer aanwezig, ieder goed voor -1 punt en de aanwezigheid van hoofdpijn, pijnlijke cervicale lymfklieren of koorts ieder voor +1 punt. Bij afwezigheid van een klacht of symptoom werd hiervoor 0 punten gegeven. De 'eenvoudige regel' is daarmee als volgt geformuleerd:

**Score = (-1)\*diarree + (-1)\*rhinitis + 1\*koorts + 1\*pijnlijke cervicale lymfeklieren + 1\*hoofdpijn**

De score op de 'eenvoudige regel' heeft een minimum van -2 en een maximum van +3. Patiënten met een bacteriële infectie hebben een hogere score dan patiënten met een virale infectie. Om de 'eenvoudige regel' te kunnen gebruiken als test voor de aanwezigheid van een bacteriële infectie is het afkappunt  $\geq 1$  gekozen. Patiënten met een score van 1 of hoger op de 'eenvoudige regel' worden dan geacht een bacteriële infectie te hebben en patiënten met een score van kleiner dan 1 een virale infectie. Met het op bovenstaande wijze toepassen van de 'eenvoudige regel' wordt bij 65% van de patiënten een correct onderscheid gemaakt tussen virale en bacteriële verwekkers. Bij het afkappunt  $\geq 1$  is het theoretisch mogelijk om een reductie van het antibioticum gebruik te bereiken van 30%. Hierbij is het percentage onterecht niet behandelde patiënten 4%. Dit lijkt aanvaardbaar. Bij de afkappunten  $\geq 0$  en  $\geq 2$  is er respectievelijk weinig beperking in het gebruik van antibioticum (7%) of er is een hoog percentage (18%) niet behandelde patiënten.

In **hoofdstuk 7** wordt het onderzoek beschreven naar de aanwezigheid van een *Mycoplasma pneumoniae* infectie gebaseerd op informatie uit de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Dit onderzoek is uitgevoerd omdat de behandeling van *Mycoplasma pneumoniae* afwijkt van de behandeling van andere bacteriën (*Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*), die ernstiger infecties veroorzaken en er in de kliniek nu een 'snelle' test (real-time polymerase chain reaction) voor handen is om *Mycoplasma pneumoniae* aan te tonen. Voor dit deel van het onderzoek waren de gegevens van 106 patiënten beschikbaar. Bij 12 van deze patiënten werd *Mycoplasma pneumoniae* gedetecteerd met deze 'snelle' test. *Mycoplasma pneumoniae* bleek geassocieerd met een gemiddeld lagere leeftijd, de aanwezigheid van rillingen, de aanwezigheid van een verhoogde BSE (bezinkingssnelheid van de rode bloedlichaampjes), een CRP-waarde van  $>50\text{mg/l}$  en de afwezigheid van rhinitis.

Het bleek niet mogelijk om de aanwezigheid van *Mycoplasma pneumoniae* te voorspellen met informatie uit de anamnese, het lichamelijk onderzoek en/of eenvoudig uit te voeren laboratorium onderzoek.

### Toekomstperspectief

Voorgesteld wordt om in de huisartspraktijk de ziekteverwekker bij patiënten met een onderste luchtweginfectie te voorspellen op basis van de ‘eenvoudige regel’ en te behandelen op basis van een stappenplan, waarbij ook gebruik wordt gemaakt van aanbevelingen uit de NHG-standaard ‘Acuut hoesten’. Die stappen zijn de volgende:

1. Patiënten die een luchtweginfectie hebben zonder afwijkingen bij auscultatie en systemische symptomen (bijvoorbeeld koorts, zweten, rillingen), hebben geen indicatie voor antibiotische therapie.
2. Indien afwijkingen bij auscultatie en systemische symptomen wel aanwezig zijn dan is de vraag van belang of er kans is op complicaties, zoals bij patiënten met ernstige co-morbiditeit. Aangenomen wordt dat patiënten met co-morbiditeit een grotere kans hebben op complicaties wanneer er een OLI wordt vastgesteld dan gezonde personen. In deze gevallen is er een indicatie voor een antibioticum.
3. Bij de afwezigheid van de kans op complicaties kan de ‘eenvoudige regel’ worden toegepast. Bij een score  $\geq 1$  is er een indicatie voor een antibioticum, maar bij een score  $< 1$  kan worden afgewacht met eventueel herbeoordelen als er geen verbetering optreedt. De kans op een ‘misser’ is dan lager dan 4%. Deze werkwijze zou kunnen leiden tot een afname van het voorschrijven van antibioticum met circa 30%.

### Eindconclusies

- Toepassing van de ‘eenvoudige regel’ voor het voorspellen van een bacteriële infectie kan een hulpmiddel zijn voor huisartsen bij het beperken van het antibioticumgebruik bij patiënten met een infectie van de onderste luchtwegen.
- In de huisartspraktijk is bij patiënten met een infectie van de onderste luchtwegen tenminste 34% van de verwekkers niet bacterieel van oorsprong en reageert dus niet op behandeling met een antibioticum.
- Patiënten met een infiltraat op de thoraxfoto hebben bijna twee keer vaker een bacteriële infectie dan patiënten zonder een infiltraat.
- Voorspellende regels die alleen zijn gebaseerd op informatie uit de anamnese en het lichamenlijk onderzoek kunnen een pneumonie niet betrouwbaar voorspellen in onze populatie van patiënten met een infectie van de onderste luchtwegen. De toevoeging van de CRP-bepaling in bloed lijkt van enige waarde maar de voorspellende waarde neemt slechts met enkele procenten toe.
- De aanwezigheid van *Mycoplasma pneumoniae* kan niet worden voorspeld met informatie uit de anamnese en het lichamenlijk onderzoek.