

Cara

Op 26 april 1995 promoveerde de Groningse huisarts Alfred Sachs op het proefschrift 'Bacterial infections in obstructive airways diseases, an overestimated phenomenon'.¹ Promotoren waren Prof.dr. G.H. Koëter, Prof.dr. D. van de Waaij en Prof.dr. B. Meyboom-de Jong. De dissertatie wordt besproken door de Nijmeegse hoogleraar Dr. C. van Weel.

Bij patiënten met Cara doen zich regelmatig episoden voor van respiratoire klachten. Traditioneel nemen antibiotica een vooraanstaande plaats in bij de behandeling van deze klachten-episoden. Niet zelden behoort het voorgeschreven krijgen van 'een kuurtje' dan ook tot het verwachtingspatroon van de patiënt met een Cara-exacerbatie. Op basis van recente, met name aan astma ontleende inzichten worden bij deze routine vraagtekens geplaatst. Een anti-inflammatoir beleid dient zich op het voorkómen van klachten te richten, en richtlijnen voor behandeling, zoals de NHG-standaarden, propagieren een vooraanstaande plaats voor (inhalatie)steroiden en andere anti-inflammatoire therapie. Over de rol van bacteriën en antibiotica zijn echter weinig feitelijke patiëntgebonden gegevens beschikbaar.

Het proefschrift van Alfred Sachs richt zich op de vraag naar de betekenis van bacteriële infecties voor het ziektebeloop bij patiënten met Cara, en op de daarmee samenhangende vraag naar de plaats van antibiotica bij de behandeling.

Opzet

Voor het onderzoek werden 195 patiënten met astma en COPD (Cara) longitudinaal, prospectief vervolgd. Het viel uiteen in een aantal deelstudies. Patiënten werden gerecrueteerd uit 25 Groningse huisartspraktijken. Deelname was beperkt tot patiënten van 18 jaar en ouder, met de symptomen kortademigheid, piepen of hoesten met sputumproductie, bij wie de diagnose astma of COPD in de voorafgaande tien jaar door een longarts was gesteld. Uitgesloten werden patiënten met een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden of antibiotica, patiënten die in de zes weken voor het begin van het onderzoek antibiotica voorgeschreven hadden gekregen, en patiënten die aan een complicerende chronische ziekte leden.

Het onderzoek omvatte een aantal stappen. Bij alle deelnemers werd in een symptoomvrije periode tweemaal een sputumkweek afgeno-

men. Voor dit deel werd tevens een controle-groep van 'gezonden' gerecrueteerd. Vervolgens werden patiënten opnieuw onderzocht wanneer zich een exacerbatie voordeed: op dat moment werd opnieuw een sputumkweek afgenomen, en vervolgens kwam de patiënt in aanmerking voor een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar het effect van antibiotica. Hierin werden amoxicilline en contrimoxazol vergeleken met een placebo. Tenslotte werd één, drie en vijf weken na het beëindigen van de onderzoeksmedicatie een kweek afgenomen. Tenslotte werden ook respiratoire symptomen en de longfunctie vastgesteld.

Resultaten

Tijdens klachtenvrije perioden werden er, in vergelijking met controles, bij meer patiënten met astma of COPD, gram-negatieve micro-organismen gevonden, en bij minder patiënten *Staphylococcus aureus* of hemolytische streptokokken. Overigens verschilden de bij patiënten en gezonden gekweekte micro-organismen kwalitatief niet. Klinische verschijnselen, zoals de kleur of aard van het sputum, bleken slecht te correleren met het al dan niet isoleren van pathogene micro-organismen. De concentratie leukocyten correleerde daar evenmin mee. Deze - negatieve - bevindingen werden bevestigd in de analyse van de kweken bij de patiënten bij wie zich een exacerbatie voordeed. Wel was tijdens een exacerbatie de frequentie van mucopurulent sputum hoger.

Uit het geneesmiddelenonderzoek tenslotte bleek geen verschil in effectiviteit tussen met antibiotica en met placebo behandelde patiënten, noch op de klachtenscore noch op de piekstroomwaarden. Bij aparte analyse van de patiënten bij wie tevoren een potentieel pathogeen micro-organisme was geïsoleerd, kon evenmin een effect worden vastgesteld. Geconcludeerd wordt dan ook dat aan bacteriën en antibiotica slechts een beperkte plaats bij astma kan worden toegekend.

Commentaar

Het proefschrift van Sachs past goed in het patiëntgebonden onderzoek dat in de afgelopen jaren in de huisartspraktijk is verricht. Tegelijkertijd draagt het een duidelijk stempel van de persoonlijke belangstelling van de onderzoeker. Dat geeft het extra charme. Twee van de vier hoofdstukken zijn inmiddels in vooraanstaande tijdschriften gepubliceerd, hetgeen de kwaliteit van het werk bevestigt.

De resultaten bevestigen eerder onderzoek waarin de betekenis van een anti-inflammatoire behandeling naar voren komt. De terughouden-

de adviezen uit de NHG-standaarden ten aanzien van het gebruik van antibiotica worden onderbouwd. Een sterk punt uit het onderzoek is het prospectieve, patiëntgebonden *longitudinale* karakter. Op een ingenieuze wijze is een grote groep patiënten in hun ziektebeloop gevolgd, en op klinisch relevante momenten onderzocht. Door de nauwe relatie met de huisartsgeneeskundig-klinische realiteit zijn de 'negatieve' bevindingen rechtstreeks naar het behandelingsbeleid te interpreteren.

Inmiddels heeft de anti-inflammatoire behandeling van bronchusobstructie ruim ingang gevonden in de Nederlandse huisartspraktijk. De vraag is dan ook gewettigd in hoeverre het geneesmiddelenonderzoek in zijn design de realiteit van de dagelijkse praktijk anno 1995 reflecteert. Dat is uiteraard een goedkoop verwijt aan de onderzoeker, die zijn onderzoek enkele jaren geleden ontwierp, op grond van de toen geldende inzichten. Maar een vergelijking van antibiotica met (inhalatie)steroiden zou anno 1995 informatiever zijn geweest dan die met een placebo. Het blijft de vraag of het natuurlijk beloop van bronchusobstructie zodanig is dat een placebo het even goed 'doet' als een antibioticum, of dat een antibioticum even weinig effectief is als een placebo.

Van fundamenteeler aard is het feit dat ook dit onderzoek ons confronteert met de beperkingen van het Cara-begrip. Hoewel steeds gesproken wordt van 'astma' en 'COPD', worden uitsluitend analyses gedaan over de totale groep. Door alle patiënten met bronchusobstructie terug te brengen tot één diagnostische eenheid, hanteert de auteur in feite Cara als diagnose-entiteit.

Voor astma ligt het pathofysiologisch in de rede dat antibiotica geen routineplaats in de behandeling innemen; voor COPD is dat echter veel minder duidelijk. Met alle onduidelijkheid rond de etiologie en genese is het redelijk te veronderstellen dat bacteriële infecties een (attributieve) factor zouden kunnen zijn bij (een subgroep van) patiënten met COPD. Daarom is het jammer dat de analyses niet separaat voor astma en COPD zijn uitgevoerd. In de komende jaren wordt de huisartsgeneeskunde ongetwijfeld geconfronteerd met de uitdaging de 'Cara'-standaarden van het NHG te specificeren naar astma en COPD. Voor de toekomstige astma-standaard levert het onderzoek van Sachs verdere gegevens voor een ontraden van antibiotica. Waar het om COPD gaat, bestaat echter grote onduidelijkheid. Mogelijk is een secundaire analyse naar diagnosegroep een waardevolle suggestie.

Een tweede kritische kanttekening is het ge-

hanteerde criterium voor de selectie van de onderzoeksgroep: een diagnose (Cara) gesteld door een longarts suggereert dat het om een selectie van ernstige patiënten uit de doorsnee-groep uit de huisartspraktijk gaat. Voor de herkenbaarheid van de resultaten is het echter van belang dat duidelijk is of de patiënten astma of COPD conform de ICHPPC-2-criteria hadden.

Het proefschrift van Alfred Sachs is een waardevolle bijdrage aan de onderbouwing van twee 'grote' chronische ziekten uit de huisartspraktijk. Antibiotica blijken geen panacee, hoewel een plaats in het repertoire voor de behandeling van COPD zeker niet mag worden uitgesloten.

C. van Weel

1 Sachs APE. Bacterial infections in obstructive airways diseases, an overestimated phenomenon [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1995.

Reactie

Het is voor iedere onderzoeker en medicus practicus van belang zich te realiseren dat een nieuwe gedachte waarschijnlijk het snelst reagerende antigeen is dat de wetenschap kent: enerzijds gelooft niemand een nieuwe hypothese behalve de bedenker, terwijl anderzijds iedereen het onderzoek gelooft behalve juist die onderzoeker zelf; alleen hij kent immers de vele kleine voorvallen die het betreffende experiment hadden kunnen laten mislukken.

Er waren 195 patiënten met Cara in het onderzoek ingesloten. Dit waren voor 75 procent patiënten met COPD en voor 25 procent patiënten met astma. Van deze onderzoekspopulatie hadden gedurende de onderzoeksperiode 61 patiënten met COPD en 10 met astma een exacerbatie. De resultaten en conclusies van dit onderzoek hebben dan ook in belangrijke mate betrekking op mensen met COPD. De conclusie dat aan bacteriën en antibiotica een beperkte plaats kan worden toegekend, slaat dan ook vooral op patiënten met COPD.

Van Weel stelt dat anno 1995 een vergelijking van antibiotica met (inhalatie)steroiden informatiever zou zijn geweest dan die met een placebo. De inzichten omtrent de effectiviteit van antibiotica zouden ten tijde van het design van het onderzoek, enkele jaren geleden, anders zijn geweest dan momenteel. Er is in dit placebo-gecontroleerde onderzoek in elke arm prednisolon gegeven. De vraag of inhalatieste-

roïden net zo goed zouden werken als prednisolon bij een exacerbatie, was niet de onderzoeksvraag, maar zij is daarom niet minder interessant. Ik betwijfel of de Medisch Ethische Commissie (MEC), aan de hand van de huidige inzichten dat tijdens een exacerbatie primair de bronchusobstructie dient te worden opgeheven, een dergelijk onderzoek zou goedkeuren. Dit geldt ook voor een onderzoek tussen enkel antibiotica en enkel prednisolon.

Van Weel stelt verder dat de analyses voor astma en COPD niet separaat zouden zijn uitgevoerd met als gevolg dat nu Cara als een diagnose-entiteit wordt gehanteerd. Om deze reden heb ik astma en COPD juist wel onderscheiden en als twee groepen gepresenteerd, zoals onder meer aangegeven in de interventiestudie die is beschreven in hoofdstuk V.

Met betrekking tot de diagnostiek door de longarts wil ik graag het volgende opmerken:

- Vanwege het onderzoek was het belangrijk om zo exact mogelijk de diagnose te stellen of het patiënten met astma of COPD betrof. Wanneer huisartsen volgens de ICHPPC-2-criteria zouden moeten gaan oordelen, dan zou voor dit onderzoek de inter-huisartsvariatie groter zijn dan de inter-longartsvariatie.
- Mogelijk beschrijft mijn onderzoek de iets ernstiger patiënten met astma of COPD, maar wanneer voor deze groep geldt dat antibiotica niet zinvol zijn, zal dat naar alle waarschijnlijkheid ook gelden voor de 'lichtere' gevallen.

Verder deel ik de kanttkening dat geen antwoord is gegeven op de vraag of er een subgroep binnen de patiënten met COPD bestaat voor wie een antibioticum wél bijdraagt tot een sneller herstel van klachten en piekstroomwaarden. Aan de hand van een recent opgezet nieuw multi-center onderzoek zal ik deze subgroep, met een duidelijk verminderde longfunctie, verder onderzoeken op de relevantie van het geven van antibiotica tijdens een exacerbatie. In afwachting van het antwoord hierop kan ik slechts vaststellen dat voor ambulante patiënten met astma of COPD die bij een exacerbatie bij hun huisarts komen, geldt dat antibiotica niet bijdragen tot een sneller herstel van piekstroomwaarden en symptomenscores.

A.P.E. Sachs

Gezondheidsbeleving

Op 7 juli 1994 promoveerde de psycholoog Van Linschoten In Groningen op het proefschrift 'Gezondheidsbeleving van ouderen'. Promotoren waren Prof.dr. W.J.A. van den Heuvel, hoogleraar medische sociologie, en Prof.dr. J. Ormel, hoogleraar sociale psychiatrie. De dissertatie wordt besproken door Prof.dr. Meyboom-de Jong.

In dit proefschrift staat de verandering in gezondheidsbeleving bij mensen van 75 jaar en ouder centraal; deze werd onderzocht op drie momenten, met tussenpozen van één jaar.

De aanvankelijke onderzoeksgroep bestond uit 572 ouderen, die in 1988 deelnamen aan een evaluatieonderzoek. Van hen maakten 239 personen het volledige onderzoek vol. De belangrijkste redenen van non-respons waren sterfte en gebrekkige geestelijke toestand, meestal dementie. De uiteindelijke responsgroep telde meer ouderen uit een bejaardenwoning en beduidend minder ouderen uit het verpleeghuis dan gebruikelijk onder Nederlandse 75-plussers.

Het gaat om vragenlijst- en interviewonderzoek; de ouderen zijn niet zelf onderzocht. Evenmin zijn medische gegevens verzameld. Op grond van de literatuur is een theoretisch model ontwikkeld. Hierin worden veranderingen in gezondheidsbeleving beïnvloed door veranderingen in functiebeperkingen en psychisch disfunctioneren. Daar vergelijkbare veranderingen niet bij ieder mens tot dezelfde veranderingen in gezondheidsbeleving leiden, werden determinanten van het perceptieproces onderzocht: leeftijd, sekse en sociaal-economische status, naast neuroticisme en extraversie.

De gezondheidsbeleving werd gemeten met twee vragen: 'wat vindt u zelf van uw gezondheid?' en 'kunt u met een rapportcijfer aangeven hoe uw gezondheidstoestand de laatste tijd is?' Functionele beperkingen werden beperkt tot belemmeringen bij dagelijkse activiteiten (zelfverzorging, mobiliteit en huishoudelijke taken). Psychisch disfunctioneren werd 'gemeten' met de subschalen somatische klachten, depressieve klachten en angst van de SCL-90. Neuroticisme en extraversie werden onderzocht met twee schalen van Eysenks Personality Questionnaire.

De ontbrekende schaalscores – een probleem bij elk longitudinaal onderzoek onder hoogbejaarden – werden vervangen door het individueel gemiddelde op de rest van de

schaalitem. Personen met meer dan 10 procent ontbrekende waarden werden niet in de analyse betrokken. Zowel de verschijscores tussen T1 en T3 – de zogenaamde lineaire veranderingen – als de mate waarin de verandering op T2 hiervan afwijken – de zogenaamde niet-lineaire veranderingen – werden onderzocht.

Toename van functiebeperkingen en psychisch disfunctioneren, met name de somatische klachten, bleken gepaard te gaan met verslechtering van gezondheidsbeleving. Depressieve klachten en angst leverden een geringe, maar significante bijdrage, die echter niet onafhankelijk was van de functionele beperkingen. Leeftijd en sociaal-economische status hadden alleen een indirecte invloed: conform de verwachtingen hing leeftijd samen met functiebeperkingen, niet met psychisch disfunctioneren; hogere sociaal-economische status versterkte – in tegenstelling tot de verwachting – bij toename van functionele beperkingen de verslechterende gezondheidsbeleving. Sekse bleek niet van invloed te zijn. Persoonlijkheidskenmerken hadden minder grote betekenis voor de verandering in gezondheidsbeleving, waarbij neuroticisme sterker dan extravertie de samenhang tussen functionele beperkingen/psychisch disfunctioneren, vooral angst en veranderingen in gezondheidsbeleving, versterkt.

Conclusie

De conclusie luidt dat veranderingen van gezondheidsbeleving onafhankelijk worden bepaald door veranderingen in functionele beperkingen en psychisch disfunctioneren. Vooral psychische klachten met een somatische component zouden belangrijk zijn en een indicatie vormen van somatisering van psychische klachten. Door dit prospectieve onderzoek zou de causaliteit van een versterkende invloed van psychisch disfunctioneren worden bevestigd. Er wordt gepostuleerd dat somatische klachten mede opgevat worden als een signaal van depressieve klachten en angst en dat de effectiviteit van thuiszorg vergroot kan worden door expliciet aandacht te geven aan de gezondheidsbeleving.

Voor huisartsen en onderzoekers die geïnteresseerd zijn in theoretische modellen en analyses van verandering is dit een interessant proefschrift. Een probleem is dat de term psychisch disfunctioneren ongenueanceerd wordt gebruikt, daar hieronder drie subschalen begrepen zijn, waarvan de schaal 'somatische klachten' verreweg de meeste invloed bleek te hebben. In de hele dissertatie is niet te vinden welke

vragen precies gesteld zijn. Dat lijkt van essentieel belang om te kunnen beslissen of de verstaande conclusies over somatisering op grond van de bevindingen in dit onderzoek getrokken mogen worden. Misschien percipiëren en interpreteren ouderen hun lichamelijk klachten anders. Dit proefschrift zou aan zeggingskracht hebben gewonnen als medische gegevens verzameld waren.

B. Meyboom-de Jong

- 1 Van Linschoten CP. Gezondheidsbeleving van ouderen [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1994; 156 pagina's, prijs NLG 25,-. ISBN 90-9007330-2. Te bestellen bij: ARGO, telefoon 050-363.6277.

Reactie

Eén van de centrale conclusies van mijn onderzoek is dat psychisch disfunctioneren vooral in de vorm van somatische klachten tot veranderingen in gezondheidsbeleving leidt. Depressieve klachten en angst bleken geen bijdrage te leveren wanneer deze werden onderzocht in samenhang met somatische klachten.

Om verschillende redenen zijn wij van mening dat hier sprake is van een somatisering van psychische klachten. Ten eerste is de conclusie getrokken op basis van een gevalideerd meetinstrument (de subschaal 'somatische klachten' van de gevalideerde SCL-90).¹ Om redenen van auteursrecht konden alleen enkele voorbeeld-items in het proefschrift worden genoemd. Het gaat in deze schaal om 'vage, algemene somatische symptomen die met een algemeen gevoeld lichamelijk disfunctioneren samenhangen en waarschijnlijk een afspiegeling vormen van psychogene of van stress afkomstige gezondheidsproblemen'.¹ Er kan echter niet helemaal worden uitgesloten dat aan de scores op de somatische klachtenschaal een al dan niet bekende morbiditeit ten grondslag ligt.

Een tweede argument voor de 'somatiserings-interpretatie' is dat deze aansluit op conclusies van eerder onderzoek, waarin is gewezen op het frequent voorkomen van somatisering bij ouderen.^{2,3} Er zijn aanwijzingen dat dit proces bij ouderen in belang toeneemt.^{4,5} Het zou een verklaring vormen voor het feit dat ouderen vaker met 'triviale' somatische symptomen naar de huisarts gaan.⁶

In overeenstemming met bijvoorbeeld *Levkoff et al.*³ en *Von Korff et al.*⁷ concluderen wij dan ook dat bij ouderen die medisch onverklaarbare klachten aan de huisarts presenteren,

of bij wie de klachten niet in overeenstemming zijn met de ernst van de lichamelijke pathologie, altijd de mogelijkheid van angstklachten of depressieve klachten moet worden overwogen.

C.P. van Linschoten

- 1 Arrindell WA, Ettema JHM. SCL-90. Handleiding bij een multidimensionale psychopathologie-indicator. Lisse: Swets Test Services, 1984.
- 2 Blazer DG, Houpt JL. Perception of poor health in the healthy older adult. *J Am Geriatrics Soc* 1979; 28: 330-4.
- 3 Levkoff SE, Cleary PD, Wetle T. Differences in the appraisal of health between aged and middle-aged individuals. *J Gerontol* 1987; 42: 114-20.
- 4 Hunter RCA, Cleghorn, RA Psychosomatic disorders in the elderly. *Can J Psychiatry*, 27: 362-5.
- 5 Verwoerd A. Somatic expression of psychiatric illness. In Verwoerd A, ed. *Clinical geropsychiatry*. Baltimore: Williams and Williams, 1981.
- 6 Haug MR. Age and medical care utilization patterns. *J Gerontol* 1981; 36: 103-11.
- 7 Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EHB. Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 91-100.

NOTA BENE

Niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIADM) patiënten in de huisartspraktijk hebben weliswaar een lager neuropsychologisch prestatieniveau dan hun leeftijdgenoten zonder diabetes, maar het verschil is niet van dien aard dat gesproken kan worden van 'gestoorde herenfuncties'.

Stelling bij: De Vries H. Neuropsychological functioning of non-insulin-dependent diabetes mellitus patients [Dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1993.

Bij de behandeling van CARA-exacerbatie bij ambulante patiënten in de huisartsenpraktijk draagt het toevoegen van antibiotica aan een korte stootkuur met prednisolon niet bij tot een sneller herstel, gerekend naar piekstroomwaarden en klachtenscores.

Stelling bij: Sachs APE. Bacterial infections in obstructive airways diseases. An overestimated phenomenon [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1995.