

Bronchitis

Op 19 januari 1995 promoveerde de Noordwijkse huisarts Theo Verheij aan de Rijksuniversiteit te Leiden op het proefschrift 'Acute bronchitis in general practice'.¹ Promotoren waren Prof.dr. J.D. Mulder en Prof.dr. R. van Furth. De recensent is huisarts te Groningen.

Met een incidentie van ongeveer 45 per 1000 patiënten per jaar is acute bronchitis een van de tien meest voorkomende diagnoses in de huisartspraktijk. Wanneer de diagnose eenmaal is gesteld, wordt in 65-94 procent van de gevallen een antibioticum voorgeschreven. In het eerste hoofdstuk van dit proefschrift wordt de volgende vraagstelling geformuleerd: wat zijn de huidige inzichten van huisartsen m.b.t. de relatie tussen het hoesten en opgeven van geel/groen sputum, koorts en rhonchi en de diagnose en behandeling van acute bronchitis bij een gezonde populatie?

De auteur benadrukt het ontbreken van een duidelijke beschrijving van het beeld van een acute bronchitis die door alle clinici wordt onderschreven. Vanuit het gezichtspunt van een patholoog-anatoom staat de inflammatoire component natuurlijk voorop, maar de medicus practicus is veelal van mening dat de auscultatie discriminerend kan zijn voor de diagnoses acute bronchitis of pneumonie. De resultaten van de beschikbare placebo-gecontroleerde studies zijn – door het gebruik van verschillende definities en inclusiecriteria – onderling niet te vergelijken met betrekking tot de vraag of antibiotica bijdragen tot een sneller herstel. Wél blijkt hoesten met sputumproductie bij alle onderzoeken een insluitcriterium, wat niet geldt voor alle andere symptomen, zoals kortademigheid, pijn op de borst, koorts en hoofdpijn.

Hoe interpreteren huisartsen nu deze symptomen? De auteur beschrijft enkele studies naar de relatie tussen clusters van symptomen en een pneumonie. Hoewel bij *Diehr et al.* nachtelijk transpireren, myalgie, sputumproductie gedurende de gehele dag, een ademfrequentie van >25 per minuut en een temperatuur >38° C een pneumonie waarschijnlijk maakt,² bleek uit het onderzoek van *Melbye*, waarbij 71 patiënten door de huisarts werden verdacht van een pneumonie, er slechts 11 patiënten bij een X-thorax een pneumonie te hebben.³ *Melbye et al.* vonden wel een positieve correlatie bij een concentratie van C-reactive protein in het serum van >50 mg/ml of een leukocytose van >11.5×10⁹.

Er blijkt internationaal consensus over te bestaan dat acute bronchitis een 'self-limiting disease' is met een duur van 5-14 dagen. De auteur wijst op de grote verschillen in resistentiepatronen van bacteriën tegen de meest gangbare antimicrobiële middelen. Deze verschillen zijn echter gebaseerd op laboratoriumgegevens van ziekenhuispatiënten en niet van een huisartsenpopulatie.

Onderzoek

In het tweede hoofdstuk geeft Verheij de resultaten weer van zijn onderzoek waarin aan 800 Nederlandse huisartsen 12 papieren patiënten werden voorgelegd. Al deze patiënten hadden een blanco medische voorgeschiedenis, rookten niet en moesten gedurende 3-4 dagen hoesten. Zij verschilden slechts in het al of niet hebben van koorts (>39° C), groen sputum en/of rhonchi. Gevraagd werd naar de diagnose en behandeling van de klachten van de lagere luchtwegen.

Van de aangeschreven huisartsen deed 60 procent aan het onderzoek mee. Geconcludeerd werd dat deze huisartsen noch acute bronchitis en infectie van de bovenste luchtwegen, noch acute bronchitis en pneumonie eenduidig konden differentiëren. Daar bij geen van de papieren patiënten de diagnose pneumonie gesteld kon worden, wordt geconcludeerd dat huisartsen deze diagnose te vaak stellen. Alle interventiestudies naar de beperkte betekenis van antibiotica bij bronchitis en infecties van de bovenste luchtwegen hebben kennelijk niet bijgedragen tot een restrictiever antibioticumbeleid. Het voorschrijven van antimicrobiële middelen blijkt afhankelijk te zijn van de vermeende diagnose en het aantal symptomen en klachten van de patiënt. Verder wordt door huisartsen aan ouderen eerder een antibioticum voorgeschreven.

In het derde hoofdstuk wordt in een prospectieve studie bij 99 patiënten met een blanco voorgeschiedenis onderzocht wat de redenen zijn van hun bezoek aan de huisarts, wat de duur is van hun klachten en in welke mate zij in het dagelijks leven door hun klachten gehinderd worden. De patiënten waren ouder dan 16 jaar en hadden klachten van plotseling hoesten gepaard met purulente sputumproductie en/of afwijkingen bij auscultatie. Zij mochten geen astma of COPD hebben en mochten gedurende twee weken voor aanvang van de studie geen antibioticum hebben gehad. Uiteindelijk waren de gegevens van 79 patiënten voor nadere analyse beschikbaar.

De huisartsen waren geïnstrueerd hun nor-

male therapie te geven. Dit resulteerde in het voorschrijven van antibiotica bij 54, bronchodilatoren bij 8, een mucolyticum bij 20 en een andere medicatie bij 37 patiënten. Vier patiënten kregen geen medicatie.

Men wachtte gemiddeld 12 dagen alvorens naar de huisarts te gaan. De belangrijkste redenen hiervoor waren het ongemak van het hoesten, slaapstoornissen en zorgen over een onderliggende aandoening. Na hun bezoek bleven de klachten nog 1-2 weken aanhouden. Eén derde van de patiënten bleef bij het eerste bezoek aan de huisarts niet te werken, en twee weken daarna was de helft van deze groep nog steeds niet aan het werk. Een relatie tussen de voorgeschreven medicatie en het ziekteverzuim werd niet gevonden.

In het vierde hoofdstuk wordt in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek de meerwaarde van doxycycline onderzocht bij 140 patiënten (69 placebo en 71 doxycycline) met hoestklachten en purulent sputum. Uit de bijgehouden dagboeken van deze patiënten bleek dat, hoewel na 4-5 dagen de doxycyclinegroep minder klachten had, deze verschillen op de 10e dag nauwelijks meer aanwezig waren. Rookgewoonten, het aanwezig zijn van borstklachten of de duur van die klachten bleken geen parameters te zijn die het geven van een antibioticum aan patiënten tot 55 jaar rechtvaardigden. Geconcludeerd wordt dat voor patiënten van 55 jaar en ouder met veel hoestklachten en het gevoel 'ziek te zijn' doxycycline het aantal ziektedagen verkleint (gemiddeld respectievelijk 4,1 en 2,8 dagen). Dit zou overeenkomen met de resultaten uit het tweede hoofdstuk, waaruit bleek dat huisartsen aan ouderen eerder een antibioticum voorschrijven.

Tenslotte worden in het vijfde hoofdstuk richtlijnen aangaande diagnostiek en behandeling van acute bronchitis gegeven op basis van een paneldiscussie (zes experts op het gebied van infectieziekten, vier hoogleraren en twee huisartsen) met behulp van literatuurgegevens, resultaten van dit proefschrift en eigen klinische ervaring.

Commentaar

Groen is een veilige kleur. Wanneer wij het hebben over de groene kleur van het sputum, dan roept dit echter een onveilig gevoel op. Is dit waan of ratio?

Het lijkt ratio, wanneer de lezer reeds op pagina 5 leest dat de groene kleur wordt veroorzaakt door het aantal leukocyten in het sputum. Uit eerder onderzoek blijkt echter dat dit

een waan is: de groene kleur wordt veroorzaakt door het vrijkomen van myeloperoxydase.^{4,5} Dit enzym heeft een groene kleur. Bij het uiteenvallen van bijvoorbeeld de neutrofiële granulocyt komt het vrij en kleurt het sputum groen. Dit uiteenvallen kan door een bacterie worden geïnduceerd, maar ook door roken of andere specifieke prikkels. Verder is de levensduur van de granulocyt slechts die van 'een eendagsvlieg' en bij onvoldoende flow van het sputum (stasis bij een exacerbatie) zal het sputum al gauw groen kleuren.

Verheij blijkt weinig waarde aan de bevindingen bij auscultatie te hechten. Toch wordt het ausculteren in zijn interventiestudie wel als instrument gebruikt om een pneumonie uit te sluiten. Bakker *et al.* stellen dat pas over sensitiviteit van het ausculteren kan worden gediscussieerd wanneer huisartsen dit onderdeel van lichamenlijk onderzoek goed beheersen.^{6,7}

Van belang is de bevinding dat hoe groter het aantal gepresenteerde klachten, des te eerder huisartsen de diagnose acute bronchitis of pneumonie stellen. Naar de mening van de samenstellers kwam geen van de 12 papieren patiënten voor een dergelijke diagnose in aanmerking. Klachten van de lagere luchtwegen en een bacteriële infectie blijken geen synoniemen te zijn.

Mij verbazen de lange duur en het hoge werkverzuim (ongeveer 2 weken) onder 33 procent van de patiënten met een acute bronchitis. Is er een factor die de klachten doet persisteren? Over het rookgedrag vóór en tijdens(!) de episode van een acute bronchitis wordt niets vermeld. Heeft deze groep vaker een acute bronchitis gehad in het afgelopen jaar? Zijn hier gegevens over? Zou het kunnen zijn dat het een subpopulatie betreft met een predispositie tot bronchiale hyperreactiviteit?

De zorgvuldig beschreven dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie waarin doxycycline een klinisch effect blijkt te hebben bij mensen van 55 jaar en ouder die frequent moeten hoesten en zich ziek voelen, roept twee vragen op:

- Er waren significant meer mensen die zich ziek voelden ingesloten in de doxycyclinegroep dan in de placebogroep (90 versus 77 procent). Betekent dit niet *a priori* een verhoogde kans om profijt van een antibioticum te hebben?
- Bij auscultatie werden bij 28 procent in de doxycyclinegroep en bij 35 procent in de placebogroep afwijkingen gevonden. Waren wellicht in de doxycyclinegroep mensen ingesloten bij wie (nog) niet onderkend was dat zij astma of COPD hadden?

Terecht stelt de auteur in de inleiding van zijn proefschrift dat de symptomatologie ten tijde van klachten van de lagere luchtwegen bij gezonden en bij patiënten met astma of COPD dezelfde kan zijn. De discussie van het laatste hoofdstuk eindigt echter met de opmerking dat er meer onderzoek moet worden gedaan om de resultaten van zijn studie te bevestigen. Ik denk dat een andere conclusie meer op zijn plaats is: 'Daar histologisch onderzoek heeft aangetoond dat acute bronchitis met een inflammatoir proces van de bronchiaalboom vergezeld gaat en de resultaten van deze studie hebben aangetoond dat antibiotica weinig bijdragen aan een sneller herstel ervan, zullen interventiestudies met anti-inflammatoire therapie moeten uitwijzen of het bestrijden van deze inflammatoire component de meest adequate behandeling is.'

De inhoud van dit proefschrift zal veel huis- en longartsen aanspreken en de boodschap wordt door de auteur goed 'uitgeserveerd'. Ik ben er daarom zeker van dat zijn resultaten tijdens nascholingsbijeenkomsten met verve zullen worden besproken. Tevens geven zij voldoende aanknopingspunten voor een vervolgonderzoek met betrekking tot de meerwaarde van het bestrijden van de inflammatoire component bij acute bronchitis.

Alfred P.E. Sachs

- 1 Verheij TJM. Acute bronchitis in general practice [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit, 1995; 79 bladzijden. ISBN 90-9007748-0.
- 2 Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, et al. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough. A statistical approach. *J Chron Dis* 1984; 1984; 37: 215-25.
- 3 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Brox J. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1988; 6: 111-7.
- 4 Chodosh S. Sputum evaluation. Why, when, how and by whom? In: Brody JS, Snider GL, eds. *Current topics in the management of respiratory diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1985; II, 123-45.
- 5 Chodosh S. Examination of sputum cells. *N Engl J Med* 1970; 282: 854-7.
- 6 Bakker W, Dijkman JH. Rhonchi en crepitaties: nomenclatuur en interpretatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 477-80.
- 7 Jansveld CAF, Bakker W, Braat MCP. Rapport van de commissie Nomenclatuur longgeluiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 2380-3.

Reactie

De eerste alinea van Sachs' recensie bevat een onjuistheid: de daarin genoemde vraagstelling staat niet in het hoofdstuk 1, en is slechts een van de deelvragen geweest. Zoals in de inleiding staat, was het doel van het onderzoeksproject het bestuderen van diagnose, beloop en behandeling van acute bronchitis en het formuleren van richtlijnen over het beleid bij patiënten met acute bronchitis. In hoofdstuk 1 wordt een overzicht van de literatuur gegeven, waarvan Sachs enkele onderdelen bespreekt in de tweede alinea van zijn betoog. Pas daarna volgen hoofdstukken waarin getracht is onder andere op de door Sachs genoemde onderzoeksvraag een antwoord te geven. Deze studies worden door Sachs onder het kopje 'Onderzoek' besproken.

Bij de bespreking van de betekenis van een groene kleur van het sputum brengt Sachs mij enigszins in verwarring. De vraag of groen een veilig of onveilig gevoel moet oproepen bij de huisarts, lijkt mij geen relevante vraag. Het is duidelijk dat het meer dan normaal ophoesten van sputum een teken is dat er iets aan de hand is in de lagere luchtwegen. Ik ben het geheel met Sachs eens dat het aspect van het sputum niets zegt over de oorzaak van de luchtwegaandoening die er klaarblijkelijk is. De aanwezigheid van een gele of groene kleur zegt alleen iets over de mate waarin er necrotische cellen in het sputum aanwezig zijn. Dit kan echter bij iedere ontstekingsreactie optreden, dat wil zeggen bij een ontsteking door virale of bacteriële verwekkers, maar ook bij een ontstekingsreactie – in dit verband vaak inflammatie genoemd –, zoals die bij astma en COPD kan voorkomen, zoals Sachs terecht opmerkt. In hoofdstuk 6 van mijn proefschrift onderschrijf ik dan ook het in de brede kring geaccepteerde standpunt dat het voor huisartsen vaak zeer moeilijk is om bij hoestende patiënten direct te bepalen wat de oorzaak van de klachten is. Vaak kunnen alleen kennis omtrent de voorgeschiedenis, een goede follow-up ten aanzien van eventuele recidiverende of persistente klachten en uitkomsten van aanvullend onderzoek de aanwezigheid van astma of COPD waarschijnlijker maken.

De conclusie dat in het proefschrift weinig waarde wordt gehecht aan *auscultatie* is voorbarig. In hoofdstuk 1 worden enkele studies genoemd waaruit bleek dat bevindingen bij auscultatie een grote interdoctervariatie hadden. Met *Muris*¹ ben ik van mening dat huisartsen zich daarom meer moeten scholen in het verrichten van auscultatie en dat anamnestic gegevens gecombineerd met bevindingen bij

auscultatie wellicht wel betrouwbare informatie verschaffen. Dat huisartsen zich in onze *clinical trial* moesten 'behelpen' met anamnese en auscultatie om patiënten te selecteren, is zeker voor kritiek vatbaar, maar kwam wel overeen met de gang van zaken in de dagelijkse praktijk.

De duur van het *werkverzuim* bij patiënten met acute bronchitis heeft ook ons verbaasd. Zoals op bladzijde 38 staat vermeld, konden wij geen factoren vinden die een voorspellende waarde hadden voor de duur van het werkverzuim. Ook een relatie tot roken kon niet worden aangetoond. Omdat er geen longfunctiemetingen zijn verricht, kan de vraag of – en zo ja, hoeveel – patiënten een bronchiale hyperreactiviteit hadden, niet worden beantwoord. Bekende patiënten met astma of COPD waren uitgesloten.

De vraag die Sachs stelt over het verschil tussen de aantallen zich ziek voelende mensen in de *placebo-* en de *doxycyclinegroep* werd ook al door *Gonzales & Sande* gesteld.² Achteraf beschouwd is het betreffende onderzoeksverslag (hoofdstuk 4) op dit punt niet duidelijk genoeg. Er was bij aanvang van de studie een verschil tussen de doxycyclinegroep en de placebo-groep in het percentage personen dat zich ziek voelde. Het is echter niet aannemelijk dat dit verschil de resultaten van onze studie heeft vertekend, omdat er juist in de twee subgroepen waarin we na 10 dagen een groter verschil in effect tussen doxycycline en placebo zagen dan in hele groep, bij de aanvang van de studie geen verschil in percentages zich ziek voelende patiënten was tussen de doxycycline- en de placebo-groep.

Op de vraag van Sachs of er niet herkende astmapatiënten in de doxycyclinegroep hebben gezeten, luidt het antwoord: misschien wel, en dat geldt dan natuurlijk ook voor de placebo-groep. De hierboven besproken beperkte waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek voor het stellen van de diagnoses acute bronchitis, pneumonie en astma maakt dat we niet zeker wisten of de ingesloten patiënten geen pneumonie of astma hadden. De onderzochte groep patiënten is echter wel herkenbaar voor de huisarts die bij patiënten met acute hoestklachten slechts zelden een X-thorax of longfunctiemeting laat verrichten. De externe validiteit van de studie is derhalve acceptabel.

De conclusie van Sachs dat deze studie heeft aangetoond dat behandeling met antibiotica weinig bijdraagt aan een herstel van acute bronchitis, kan ik ten dele onderschrijven. Bij de patiënten van 55 jaar en ouder zagen we dat degenen die doxycycline hadden gehad, ge-

middeld vier dagen eerder van hun hoestklachten af waren dan degenen die een placebo hadden gebruikt. In onze ogen was dit een klinisch relevant verschil dat nadere studie behoeft.

Sachs' suggestie om het effect van *anti-inflammatoire therapie* te onderzoeken bij patiënten met acute hoestklachten, is interessant maar roept ook enkele vraagtekens op. In de eerste plaats moet worden bedacht dat, gerekend vanaf het eerste bezoek aan de huisarts, acute hoestklachten nog één tot twee weken duren. Anti-inflammatoire therapie per inhalatie lijkt derhalve niet erg zinvol. Sachs zal het echter ongetwijfeld met me eens zijn dat lang niet iedere hoestende patiënt in aanmerking komt voor een orale behandeling met een anti-inflammatoir middel (prednis(ol)on). Nader onderzoek zal wellicht uitwijzen dat de huidige indicaties voor behandeling met prednis(ol)on bij hoestende patiënten moeten worden verruimd.

T.J.M. Verheij

- 1 Muris JWM. Auscultatie van de longen in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1990; 33: 258-62.
- 2 Gonzales R, Sande M. What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? *Lancet* 1995; 345: 665-6.

NOTA BENE

In het tegengaan van medicalisering zit een paradox: de huisarts weet het weer beter.
Stelling bij: Van Marwijk H. *Depression in the elderly as seen in general practice* [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit van Leiden, 1995.

Bij kinderen verdacht voor Koemelkeiwitallergie heeft het verminderen van klachten tijdens een koemelkeiwitvrij dieet een slecht voorspellende waarde voor de diagnose.
Stelling bij: Elburg R. *The sugar absorption test: clinico-pathophysiological considerations* [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit van Groningen, 1995.

Beslissingsondersteunende technieken introduceren nieuwe variatie in medisch handelen in plaats van deze uit te bannen.
Stelling bij: Berg M. *Rationalizing medical work: Decision support techniques and medical practices* [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit van Limburg, 1995.