

Hoe herkent de huisarts astma en COPD bij patiënten met hardnekkige hoest?

Een descriptief onderzoek

HENK A THIADENS, TRUUSKE DE BOCK, FRIEDO W DEKKER, DIECK HUYSMAN,
HANS VAN HOUWELINGEN, CHIEL SPRINGER, DIRKJE S POSTMA

Inleiding

Hoesten is het symptoom dat het meest wordt gepresenteerd op het spreekuur van de huisarts; in ons land gaat het om ongeveer 10 procent van alle consulten.¹ In de meeste gevallen stelt de huisarts de diagnose acute bronchitis of bovenste-luchtweginfectie; de diagnose astma of COPD wordt nauwelijks overwogen.² De kans op astma of COPD wordt groter als patiënten langdurige of recidiverende luchtwegklachten hebben,³⁻⁷ maar het is onbekend of huisartsen dan ook vaker aan astma of COPD denken. Vaak schrijft de huisarts antibiotica en codeïne voor, terwijl luchtwegverwijders en inhalatiecorticosteroiden meer voor de hand zouden liggen.

Tegen deze achtergrond verrichtten wij een onderzoek met de volgende vraagstellingen:

- Hoe vaak komen astma en COPD voor onder hardnekkige hoesters?
- Hoe betrouwbaar kan de diagnose astma of COPD worden gesteld aan de hand van alleen anamnese en lichamelijk onderzoek?

Methoden

Het onderzoek vond plaats in de periode januari 1994 t/m maart 1995 in een gezondheidscentrum met zes huisartsen. De praktijken tellen samen 12.000 patiënten, van wie 8450 tussen de 18 en 75 jaar oud. Patiënten in deze leeftijdsklassen die het spreekuur bezochten met als voornaamste klacht hoesten >14 dagen werden uitgenodigd deel te nemen aan het onderzoek. Exclusiecriteria waren de diagnosen astma of COPD, zwangerschap, andere longziekten en cardiovasculaire afwijkingen (met uitzondering van hypertensie). Om er zeker van te zijn dat alle patiënten met hardnekkige hoest werden ingesloten, controleerden wij elke drie maanden alle consulten over hoesten in de journaalregels van het elektronisch medisch dossier.

Direct nadat de huisarts een in te sluiten patiënt had gezien, werd deze onderzocht door de vierde auteur; deze onderzocht de patiënten nogmaals na twee en na acht we-

Samenvatting

Thiadens HA, De Bock T, Dekker FW, Huysman D, Van Houwelingen H, Springer MP, Postma DS. Hoe herkent de huisarts astma en COPD bij patiënten met hardnekkige hoest? Een descriptief onderzoek. Huisarts Wet 2000;43(9):375-9.

Doel (1) Vaststellen van de prevalentie van astma en COPD bij patiënten met een hardnekkige hoest. (2) Opstellen van criteria op basis waarvan een uitspraak kan worden gedaan over de aan- of afwezigheid van astma/COPD.

Methode Wij onderzochten 192 patiënten van 18-75 jaar oud die het spreekuur bezochten wegens hoesten >14 dagen, en niet eerder bekend waren met astma of COPD. De diagnosen astma of COPD werden gesteld op basis van recidiverende luchtwegklachten, spirometrische bevindingen en een metacholine-provocatietest. Met behulp van logistische regressie werd een scoringsformule ontwikkeld om de diagnose astma of COPD te kunnen stellen aan de hand van alleen anamnese en lichamelijk onderzoek.

Resultaten In totaal hadden 74 patiënten (39%) astma en 14 (7%) COPD. Op basis van zes symptomen/kenmerken – piepen of benauwdheid gedurende de laatste 14 dagen, hoesten bij contact met allergenen, een verlengd expirium bij lichamelijk onderzoek, het aantal pakjaren en vrouwelijk geslacht – kon een formule worden opgesteld om de aan- of afwezigheid van astma/COPD te voorspellen. Met deze formule kon 76% van de patiënten correct worden geclassificeerd.

Conclusies Bijna de helft van de patiënten met een langdurige hoest heeft astma of COPD. Met een simpele formule kan driekwart van de patiënten correct worden geïdentificeerd.

Zie pag. 379 voor gegevens over de oorspronkelijke publicatie en de auteurs. Correspondentie: dr. H.A. Thiadens, Plompstraat 3, 3815 MV Amersfoort; e-mail h.thiadens@wxs.nl

ken. Na een jaar werden de medische rapportage van alle deelnemers gecontroleerd om vast te stellen of andere oorzaken van langdurige hoest, zoals 'post nasal drip', longkanker of gastro-oesofageale reflux in de tussentijd waren vastgesteld.

Alle deelnemers verleenden 'informed consent'; de medisch-ethische commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum keurde het onderzoek goed.

Metingen

Wij voerden de volgende metingen uit:

- Alle patiënten werden ondervraagd over hun klachten aan de hand van de 'MRC-ECCS questionnaire on respiratory symptoms'.⁸
- Gevraagd werd naar hoesten, piepen en benauwdheid na contact met non-specifieke prikkels, zoals rook, mist, vuil, inspanning, en met specifieke (allergische) prikkels (huisstof, pollen, schimmels, honden, kat, vogels, cavia's).
- Gevraagd werd naar familiair voorkomen van astma en COPD of atopische klachten in de eigen jeugd.
- Op basis van een 'rookanamnese' werd voor elke patiënt het aantal pakjaren berekend: het product van het aantal jaren roken en het gemiddeld aantal sigaretten per dag, gedeeld door 20.
- Alle patiënten kregen een gestandaardiseerd lichamelijk onderzoek (inspectie, percussie, palpatie en auscultatie van de thorax), uitgevoerd door de vierde auteur. Extra aandacht kreeg de aan- of afwezigheid van rhonchi en een verlengd expirium.
- Spirometrie werd verricht met een Microlab 3300 (Sensormedics, Rochester, UK). Het geforceerde uitgeademde volume in één seconde (FEV₁) en de geforceerd geblazen vitale capaciteit (FVC) werden gemeten totdat drie reproduceerbare metingen (met een verschil <5%) waren verkregen; de hoogste waarden werden gebruikt in de analyse.
- Reversibiliteit werd gemeten 15 minuten na inhalatie door de patiënt van 400 mcg salbutamol via een voorkamer (Volumatic, Glaxo, Nederland).

Twee weken later vulden de patiënten een

korte vragenlijst in over hun klachten en ondergingen zij opnieuw lichamelijk onderzoek en longfunctieonderzoek. Bovendien werd – aan de hand van de methacholine-provocatietest volgens *Yan et al.*⁹ – vastgesteld of zij hyperreactief waren. Begonnen werd met een dosis van 0,06 µmol methacholine; vervolgens werden de doses steeds verdubbeld tot een maximum van 15,6 µmol. De test werd gestaakt wanneer het FEV₁ afnam met minimaal 20 procent ('provocative dose': PD₂₀). Wanneer het FEV₁ ook bij een dosis van 15,6 µmol methacholine minder dan 20 procent afnam, werd de patiënt als niet-hyperreactief beschouwd. Mannen met een FEV₁ <1,5 l en vrouwen met een FEV₁ <1,2 l werden uitgesloten van de test.¹⁰

Acht weken na de 'baseline'-metingen werden de patiënten opnieuw onderzocht; zij vulden weer een vragenlijst in en er werd weer spirometrie verricht.

Definities

Reversibiliteit werd beoordeeld als significant als het FEV₁ ≥9% verbeterde ten opzichte van de voorspelde waarde (zoals opgesteld door de European Respiratory Society¹¹) na inhalatie van 400 mcg salbutamol.^{12,13} Hyperreactiviteit was gedefinieerd als PD₂₀ ≤15,6 µmol.¹⁰

Wij spraken van 'astma' als de patiënt in het afgelopen jaar al eerder een episode van minstens drie weken hoesten, piepen en/of benauwdheid had meegemaakt in

combinatie met een PD₂₀ ≤15,6 µmol methacholine en/of positieve reversibiliteit.

Wij spraken van COPD als was voldaan aan de volgende voorwaarden:

- FEV₁ <70% van voorspeld bij de baseline-meting en <75% na 8 weken;
- reversibiliteit van FEV₁ <9% van voorspeld bij baseline-meting en na 8 weken;
- verbetering <12% na 2 en 8 weken, hetzij spontaan, hetzij nadat de huisarts longmedicatie had gegeven.¹⁴

Statistische analyse

De gegevens werden geanalyseerd met SPSS 9.0 (SPSS, Chicago, USA). Verschillen tussen patiënten met en zonder astma of COPD werden geanalyseerd met de Student-t-test en non parametrische tests (Mann-Whitney). Verschillen in proporties werden getest met de chi-kwadraattoets. Omdat het vaak moeilijk is om astma te onderscheiden van COPD, zeker in het begin van de ziekte, voerden we de meeste analyses uit met astma en COPD gecombineerd tot één ziekte.

Om te bepalen of er een significant verschil was in aanwezigheid van bepaalde symptomen bij mensen met en zonder astma en COPD, berekenden we odds ratio's door middel van logistische regressie, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en rookgedrag.

We gebruikten symptomen en bevin- dingen bij lichamelijk onderzoek die vaak

geassocieerd worden met astma of COPD, in een logistisch-regressiemodel met astma en COPD als afhankelijke variabele. Dit model werd stapsgewijs opgebouwd door slechts variabelen toe te laten met een $p < 0,05$. De waarden van de β -coëfficiënten werden gebruikt om een scoringsformule te genereren om de aan- of afwezigheid van astma of COPD te voorspellen. Voor elke waarde van deze scoringsformule werd de kans op astma of COPD berekend door middel van logistische regressie.

Alle tests waren tweezijdig; p-waarden <0,05 werden als significant beschouwd.

Resultaten

Prevalentie

In de onderzoeksperiode zagen de huisartsen 754 patiënten met als voornaamste klacht hoesten; 221 van hen voldeden aan de inclusiecriteria.

Zestien patiënten weigerden deel te nemen aan het onderzoek en dertien wilden geen provocatietest ondergaan. De 192 patiënten die wel wilden meedoen verschilden niet in leeftijd en geslacht van de 29 die niet meededen.

Dertien patiënten konden niet geprovoceerd worden vanwege hun slechte longfunctie en drie stopten gedurende de test vanwege bijwerkingen. Uiteindelijk werden dus 176 deelnemers (92%) geprovo-

Tabel 1 Prevalentie van astma en COPD volgens klinische karakteristieken van de patiënten met persisterende hoest. Gemiddelden (SD), tenzij anders aangegeven

	Geen astma/COPD n=104	Astma n=74	COPD n=14	Totaal n=192
Mannen (%)	44	22	71	38
Leeftijd in jaren	42 (14)	43 (17)	64 (9)	44 (16)
Eerdere klachten in afgelopen jaar (%)	77	100	100	88
Pakjaren	6 (10)	9 (10)	27 (20)	9 (12)
Percentage met PD ₂₀ ≤15,6 µmol methacholine*	4	66 (89)	4 (29)	74 (42)
FEV ₁ , percentage van voorspeld	10	86 (17)	54 (10)	91 (18)
FEV ₁ /FVC (%)	83 (7)	76 (10)	67 (10)	80 (9)
ΔFEV ₁ (%)	2 (3)	8 (6)	4 (3)	4 (5)
Percentage ΔFEV ₁ ≥9% van voorspeld	–	22 (30)	–	22 (12)

* Uitgaande van 176 geteste patiënten.

Tabel 2 Odds ratio's (95%-betrouwbaarheidsinterval) met betrekking tot de diagnose astma of COPD voor symptomen, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en pakjaren

<i>Huidige symptomen</i>	
Piepen	3,5 (2,0-6,6)
Aanvallen van piepen en benauwdheid (astma aanval)	7,3 (2,5-22,1)
Dyspnoe*	4,2 (2,1-7,7)
Nachtelijke hoest	1,4 (0,7-2,5)
Verlengd expirium	4,1 (1,7-9,4)
<i>Symptomen in het verleden</i>	
Nachtelijk hoesten afgelopen jaar	0,8 (0,4-1,6)
Paroxysmale dyspnoe afgelopen jaar	3,4 (1,7-9,8)
Piepen in afgelopen jaar	2,9 (1,5-4,9)
Symptomen uitgelokt door aspecifieke prikkel†	3,7 (1,4-9,8)
Symptomen uitgelokt door contact met allergeen‡	5,0 (1,9-13,7)
Familiaire astma (ouders, broer en zusters)	1,0 (0,8-2,8)
Atopische klachten in vroege jeugd§	1,1 (0,5-2,6)

* Kortademig (aanval van kortademigheid, wakker door dyspnoe of persisterende dyspnoe).

† Mist, rook, inspanning, koude lucht.

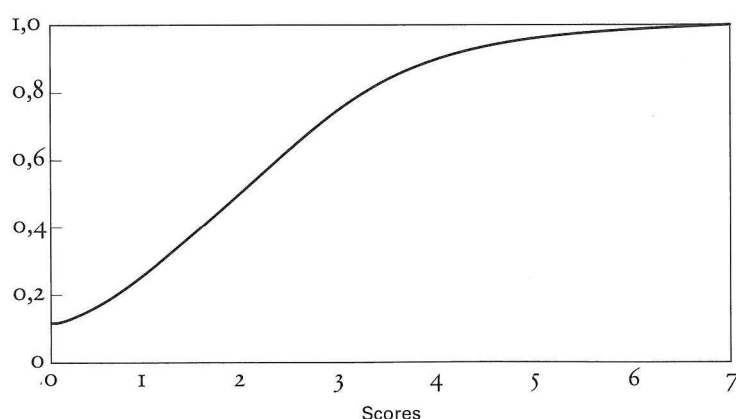
‡ Huisstof, pollen, schimmels, kat, hond, cavia's.

§ Constitutioneel eczeem, 'wheezy' bronchitis, of hooikoorts.

Tabel 3 De bijdrage van significante symptomen voor de diagnose astma of COPD, zoals berekend met logistische regressie

Variabele	β -coëfficiënt (SE)	p-waarde
Piepen	1,2 (0,35)	0,002
Dyspnoe	1,0 (0,36)	0,01
Verlengd expirium	1,3 (0,50)	0,01
Pakjaren	0,04 (0,01)	0,01
Klachten ten gevolge van allergenen	1,5 (0,42)	0,02
Geslacht	0,88 (0,38)	0,02

Kans om astma of COPD te hebben



Figuur Relatie tussen de scores van 192 patiënten en de kans om astma of COPD te hebben

ceerd met methacholine: 74 patiënten werden geïdentificeerd met astma en 14 met COPD. De longfunctie was het hoogst in de subgroep zonder karakteristieken van astma of COPD (tabel 1).

Vierentwintig patiënten hadden het afgelopen jaar geen episode van luchtwegklachten gehad. In deze groep zaten één persoon met een $PD_{20} \leq 3,9$ μmol methacholine en drie personen met een PD_{20} van 7,8 of 15,6 μmol methacholine.

Mannen waren ondervetegenwoordigd in het onderzoek. De vrouwen hadden meer kans op astma en waren vaker hyperreactief ($p < 0,01$); de mannen hadden meer gerookt en hadden vaker COPD ($p < 0,01$). Mannen en vrouwen hadden dezelfde gemiddelde leeftijd en longfunctie.

De astmapatiënten waren significant jonger dan de patiënten met COPD (gemiddelde leeftijd 43,0 (SD 17,3) versus 64,1 (SD 9,1); $p < 0,01$). Geen van de twee patiënten die ACE-remmers gebruikten bleek astma of COPD te hebben.

Na herbeoordeling van de medische journaals na een jaar bleek niemand van de deelnemende patiënten longkanker, gastro-oesofageale reflux of chronische sinusitis te hebben.

Een astma-aanval gedurende de voorafgaande twee weken leverde de hoogste odds ratio voor astma/COPD op. Ook luchtwegklachten ten gevolge van contact met allergenen, niet specifieke prikkels, verlengd expirium, en de symptomen piepen en dyspnoe in de afgelopen twee weken gaven hoge odds ratio's te zien (tabel 2).

Diagnostiek

De symptomen piepen en dyspnoe in de afgelopen twee weken, luchtwegklachten veroorzaakt door contact met allergenen, een verlengd expirium, vrouwelijk geslacht en het aantal pakjaren leverden een significante bijdrage tot de diagnose astma/COPD (tabel 3).

Op basis van de β -coëfficiënten kregen deze variabelen bij aanwezigheid de volgende waarde:

- door allergenen veroorzaakte luchtwegklachten 1,5

– verlengd expirium	1
– piepen	1
– dyspnoe	1
– vrouwelijk geslacht	1
– pakjaren	n/25

De verkregen scores liepen van 0,07 tot 6,98 voor astma/COPD. Uit de *figuur* blijkt dat de hoogte van de score samenhang met de kans om astma/COPD te hebben. Hoe hoger de score, hoe groter de kans op astma/COPD en hoe lager de score hoe lager de kans op astma/COPD. Het afkappunt 3 gaf de hoogste accuraatheid (precisie; het aantal correct gediagnosticeerde patiënten): 146 personen. De positieve voorspellende waarde was bij dit afkappunt 84% (52/62); de negatieve voorspellende waarde was 72% (94/130).

Twee voorbeelden

- Vrouw van 45 jaar met drie weken hoesten. Bij anamnese blijkt ze af en toe te piepen. Ze heeft 25 jaar 10 sigaretten per dag gerookt, is niet allergisch, soms dyspnoisch, ook buiten het hoesten om. Bij lichamelijk onderzoek: geen verlengd expirium. Volgens de scoringsformule heeft ze 3,5 punt (vrouw=1; piepen=1, dyspnoe=1; pakjaren 0,5). Dit komt volgens de *figuur* overeen met een kans van 70 procent op astma of COPD. Spirometrie is dus nodig.
- Man 45 jaar, hoest drie weken. Geen dyspnoe, geen piepen, geen allergie, rookt niet; vroeger heeft hij 5 jaar een pakje per dag gerookt. Bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen. Score: 0,25. Deze score komt overeen met een kans op astma/COPD <10 procent. Spirometrie is niet nodig.

Beschouwing

Bevindingen

De belangrijkste uitkomst van dit onderzoek is dat ongeveer de helft van de patiënten die de huisarts bezoeken met als voornaamste reden 'hoesten >14 dagen' astma/COPD heeft. Bovendien zijn de meeste patiënten correct te diagnosticeren met behulp van anamnese en lichamelijk onderzoek. De beste scoringsformule be-

Wat is bekend

- De klacht 'langdurig hoesten' wordt vaak gepresenteerd in de huisartspraktijk; de diagnose astma of COPD wordt daarbij zelden overwogen.

Wat is nieuw

- Bij bijna de helft van deze patiënten zijn er aanwijzingen voor astma of COPD.
- De volgende kernsymptomen voorspellen astma of COPD: piepen, dyspnoe, klachten veroorzaakt door allergie, aantal 'pakjaren' aan gerookte sigaretten, vrouwelijk geslacht en een verlengd expirium.
- Aan de hand van een scoringsformule gebaseerd op deze kernsymptomen kan de huisarts kiezen voor wel/niet aanvullend longfunctieonderzoek.

staat uit slechts enkele symptomen: piepen of kortademigheid in de afgelopen weken, door allergenen veroorzaakte luchtwegklachten (ook in het verleden), een verlengd expirium, vrouwelijk geslacht en het aantal pakjaren roken.

In twee eerdere onderzoeken werden vergelijkbare prevalenties van astma en COPD gevonden

Irwin et al. vonden astma bij 24 procent en COPD bij 5 procent van de patiënten met een persisterende hoest.³ Dit is merkwaardig, aangezien zij een derdelijns populatie onderzochten. De patiënten hadden minstens drie weken gehoest; het gemiddelde was zelfs drie maanden. In ons onderzoek bleek het onmogelijk om het gemiddelde aantal dagen hoesten te berekenen, maar alle patiënten hadden in ieder geval twee weken gehoest en 28 procent van de populatie had de afgelopen drie maanden gehoest.

Hallet & Jacobs onderzochten 46 pa-

tiënten die waren verwezen met een hardnekkige bronchitis en een voorgeschiedenis van minstens twee episoden van acute bronchitis in de afgelopen vijf jaar; het was onbekend of deze patiënten astma hadden. Dertig patiënten bleken een milde astma te hebben.⁷ In hun onderzoek werden patiënten met een PD₂₀ < 25mg/ml histamine als hyperreactief beschouwd. Het afkappunt wat wij gebruikten (PD₂₀ ≤15,6 µmol methacholine), is vergelijkbaar met een dosis van 8 mg/ml histamine.

Mogelijke bias

Aangezien een gouden standaard voor de diagnosen astma en COPD ontbreekt, moeten deze ziekten in onderzoek nauwkeurig worden gedefinieerd.¹⁵ In de definitie die wij gebruikten, waren obstructie, hyperreactiviteit of significante reversibiliteit ($\Delta FEV_1 > 9\%$ van voorspeld) in combinatie met ten minste een eerdere episode van drie weken luchtwegklachten in het afgelopen jaar, de criteria voor de diagnose. Sommige van de deelnemers kunnen slechts tijdelijk hyperreactief geweest zijn, maar wij maten de PD₂₀ ten minste vier weken na het begin van de klachten, hetgeen een virusgeïnduceerde hyperreactiviteit onwaarschijnlijk maakt.¹⁰ Bovendien kan een voorbijgaande hyperreactiviteit na een virusinfectie een afspiegeling van astma zijn. Aangezien hyperreactiviteit (met of zonder symptomen) een grote voorspeller blijkt te zijn voor een latere manifestatie van astma of een snelle achteruitgang van de longfunctie,^{16,17} is herkenning van dit soort patiënten belangrijk.

Wij hebben geen separate scoringsformules voor astma en COPD opgesteld. Dit was onmogelijk, doordat het aantal patiënten met de diagnose COPD te klein was voor een aparte (statistisch significante) scoringsformule. Afgezien daarvan leken twee formules ook onnodig, aangezien in beide gevallen longfunctieonderzoek is geïndiceerd om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten.

Scoringsformule

Het voordeel van de gebruikte scoringsformule is dat het bestaat uit uitsluitend klinische parameters en daardoor gemak-

kelijk is uit te voeren. We zien bijvoorbeeld dat een enkel symptoom, zoals piepen in de afgelopen 14 dagen, een vrij lage voorspellende waarde heeft, terwijl het symptoom in combinatie met dyspnoe en bijvoorbeeld vrouwelijk geslacht een grote kans op astma/COPD oplevert.

Een beperking is het ontbreken van een valideringsfase bij de ontwikkeling van de scoringsformule. De grootte van de onderzoeksgroep maakte dit helaas onmogelijk. Nieuw onderzoek is nodig om de scoringsformule te valideren.

Merkwaardigerwijs droegen variabelen als een positieve familiehistorie en een persoonlijke historie van atopie niet bij tot de diagnose. Een mogelijke verklaring is dat de meeste patiënten met deze symptomen al met astma of COPD bekend waren, en dus niet konden worden ingesloten. Hoewel astma-aanvallen, nachtelijke dyspnoe en luchtwegklachten die werden uitgelokt door niet-specifieke prikkels, significante odds ratio's hadden, werden ze niet opgenomen in de scoringsformule. Misschien komt dit doordat deze klachten sterk samenhangen met de symptomen die wel in de formule zijn opgenomen. De prevalentie van astma was hoger bij vrouwen dan bij mannen. Hoewel de literatuur over dit onderwerp niet eenduidig is,¹⁸ vonden wij vergelijkbare resultaten in een onderzoek in een Engelse huisartspraktijk.¹⁹ Aangezien het aantal astmatische patiënten (meest vrouwen) veel groter was dan het aantal mensen met COPD (meest mannen), is het begrijpelijk dat het geslacht een belangrijke rol in deze populatie speelde. De bescheiden maar significante waarde van het aantal pakjaren was te wijten aan de patiënten met COPD. In deze populatie bleek cumulatief roken belangrijker dan het huidige rookpatroon.

Waarschuwing

Ten slotte een waarschuwing: men moet nu niet denken dat iedereen met een persisterende hoest astma/COPD heeft, zoals men bij het lezen van dit artikel zou kunnen denken. In een Australisch onderzoek werd vastgesteld dat steeds meer kinderen

op basis van een persisterende hoest de diagnose astma opgeplakt kregen en dus werden ingesteld op inhalatiecorticosteroiden, terwijl de diagnose bij nader onderzoek onjuist bleek te zijn.²⁰ Bij hoesten zonder een van de andere klachten of bevindingen is de kans dat de patiënt astma of COPD heeft, maar klein.

Auteurs

Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Leids Universiteit Medisch Centrum: dr. H.A. Thiadens, huisarts; mw. T. de Bock, methodoloog, epidemioloog; D. Huysman, huisarts; prof.dr. M.P. Springer, hoogleraar huisartsgeneeskunde. Afdeling Epidemiologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam: dr. F.W. Dekker, epidemioloog. Afdeling Longziekten, Academisch Ziekenhuis Groningen: prof.dr. D.S. Postma, longarts.

Oorspronkelijke publicatie

Dit artikel is oorspronkelijk gepubliceerd als: Thiadens HA, De Bock T, Dekker FW, Huysman D, Van Houwelingen H, Springer MP, Postma DS. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.

Dankbetuiging

Met dank aan de huisartsen van Wantvelt en hun patiënten voor hun inzet tijdens het onderzoek, en aan mevrouw H. Bolk-Lucieer en mevrouw L.M. Doeve-Jellema voor het corrigeren van de tekst.

Literatuur

- 1 Rutten GEHM, Van Eijk JThM, Beek MMI, Van der Velden HGM. Hoesten in de huisartspraktijk: naar een rationele aanpak. *Huisarts Wet* 1988;31: 293-8.
- 2 Bottema BJAM. CARA diagnostiek in de huisartspraktijk [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1993: 64.
- 3 Irwin RS, Curley J, French CL. Cough, the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of speci-

- fic therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:604-47.
- 4 Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Relation between respiratory symptoms, pulmonary function and peakflow variability in adults. *Thorax* 1995;50:121-6.
- 5 Williamson Hajr, Schulz P. An association between acute bronchitis and asthma. *J Fam Pract* 1987;24:35-8.
- 6 Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633-7.
- 7 Hallett JS, Jacobs RL. Recurrent acute bronchitis: the association with undiagnosed bronchial asthma. *Ann Allergy* 1985;55:568-70.
- 8 Van de Lende R, Orie NGM. The MRC-ECCS questionnaire on respiratory symptoms (use in epidemiology). *Scand J Respir Dis* 1991;4:612-5.
- 9 Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurements of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983;38:760-5.
- 10 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, et al. Airway responsiveness. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6 (suppl 16):53-83.
- 11 Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6(suppl 16):5-40.
- 12 Dales RE, Spitzer WO, Toussignant P, et al. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:317-20.
- 13 Brand PLP, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response to bronchodilators in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992;47:429-36.
- 14 Siafakis NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS-consensus statement. *Eur Respir J* 1995;1398-420.
- 15 Cerveri I, Fanfulla F, Zoia MC. Definition of asthma. *Eur Respir Rev* 1993;14:424-7.
- 16 Hopp R, Townley R, Biven R, et al. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2-8.
- 17 Rijcken B, Schouten JP, Xu X, et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *Am J Respir Crit Care* 1995;151:1377-82.
- 18 Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, et al. Prevalence of bronchial responsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987;42:361-8.
- 19 Trigg CJ, Bennet JB, Tooley M, et al. A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy, and smoking. *Thorax* 1990;45:866-72.
- 20 Chang AB, Masters IB. Children with cough alone should not be labelled asthmatic [Letter]. *BMJ* 1998;317:1078.