

Behandeling van acute lage-luchtweg-infecties in de huisartsenpraktijk

Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met amoxicilline versus roxitromycine

RM Hopstaken, P Nelemans, EE Stobberingh, JWM Muris, PELM Rinkens, GJ Dinant

Samenvatting

Hopstaken RM, Nelemans P, Stobberingh EE, Muris JWM, Rinkens PELM, Dinant GJ. Behandeling van acute lage-luchtweginfecties in de huisartsenpraktijk. Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met amoxicilline versus roxitromycine. Huisarts Wet 2003;46(2):73-9.

Doelstelling Het beoordelen van de werkzaamheid van roxitromycine versus amoxicilline.

Methode In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek is de werkzaamheid van driemaal daags oraal 500 mg amoxicilline vergeleken met die van eenmaal daags oraal 300 mg roxitromycine gedurende 10 dagen. Honderdzesennegentig volwassenen bij wie de huisarts een lage-luchtweginfectie (LLWI) constateerde, en die naar het oordeel van de arts met een antibioticum dienden te worden behandeld, werden geïnccludeerd.

Uitkomstmaten De klinische genezing werd na 10 (primaire uitkomstmaat) en 28 dagen gemeten, waarbij de respons als volgt werd gedefinieerd: afname van LLWI-klachten; volledig ontbreken van LLWI-klachten; afname van afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek en volledig ontbreken van afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek. De eindconclusie van de huisarts (genezing ja/nee), bacteriologische genezing, het bijwerkingenprofiel en de therapietrouw werden bepaald. Daarnaast werd de tijd vastgesteld tot de klachten verminderden en verdwenen en de tijd tot hervatting van dagelijkse bezigheden, die geheel of gedeeltelijk achterwege waren gebleven op de dagen 1 tot en met 10, 21 en 27.

Resultaten De klinische genezingspercentages na voltooiing van de antibioticumkuur (10 dagen) waren voor de 2 groepen niet significant verschillend. Na 28 dagen bleek in de roxitromycine-groep aan de hand van afname van klachten het genezingspercentage niet te zijn toegenomen. Dit significante verschil veranderde echter niets aan de eindconclusie van de huisartsen na afronding van de follow-up: 90% van de patiënten was, ongeacht de leeftijd, effectief behandeld met ofwel amoxicilline ofwel roxitromycine.

Conclusies De toegevoegde waarde van roxitromycine werd niet bevestigd. Amoxicilline blijft een betrouwbaar antibioticum van eerste keus bij de behandeling van LLWI in de huisartsenpraktijk.

Universiteit Maastricht, Onderzoeksinstituut voor Extramurale en Transmurale Gezondheidszorg (ExTra), Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde, Postbus 616, 6200 MD Maastricht: R.M. Hopstaken, dr. J.W.M. Muris en prof.dr. G.J. Dinant, huisartsen; P.E.L.M. Rinkens, onderzoeksassistent; Capaciteitsgroep Epidemiologie: dr. P. Nelemans, arts; Capaciteitsgroep Medische Microbiologie: dr. E.E. Stobberingh, microbioloog.
Correspondentie: rogier.hopstaken@hag.unimaas.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel verscheen eerder als 'Is Roxithromycin Better than Amoxicillin in the Treatment of Acute Lower Respiratory Tract Infections in Primary Care?' (J Fam Pract 2002;56:329-36). Publicatie met toestemming van de uitgever.

Inleiding

Bij acute bronchitis en exacerbaties van COPD of astma is de waarde van behandeling met een antibioticum twijfelachtig. Bij een pneumonie wordt deze behandeling echter alom geaccepteerd. Het blijkt echter veelal onmogelijk met anamnese en lichamelijk onderzoek acute bronchitis van pneumonie te onderscheiden. De beslissing wel of geen antibiotica voor te schrijven aan een patiënt is dan ook vaak gebaseerd op irrationele gronden.¹⁻⁶ In Nederland wordt, evenals in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië, bij patiënten met een acute bronchitis in ongeveer 80% van de gevallen een antibioticum voorgeschreven.⁷⁻⁹

Als een huisarts besluit een lage-luchtweginfectie (LLWI) met een antibioticum te behandelen, dan is amoxicilline in Nederland het geneesmiddel van eerste keus.¹⁰⁻¹³ Veel voorkomende luchtwegpathogenen (*Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*) vertonen in ons land nog weinig resistentie voor amoxicilline.¹⁴ Amoxicilline werkt niet bij infecties die worden veroorzaakt door de atypische verwekkers *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* en *Legionella pneumophila*. Deze pathogenen zijn verantwoordelijk voor 1% tot 50% van de gevallen van LLWI.¹⁵⁻²¹ Roxitromycine en andere macroliden worden in de Verenigde Staten en Canada aanbevolen als middelen van eerste keus voor de empirische behandeling van laagrisicopatiënten met een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie,²²⁻²⁴ omdat deze middelen bij zowel de meeste typische als atypische pathogenen werkzaam zijn.²⁵⁻²⁹ Eerstelijnsonderzoeken naar de behandeling van de totale groep LLWI's en gerandomiseerde onderzoeken met amoxicilline en

roxitromycine of andere nieuwe macroliden ontbreken. In dit dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek gingen wij na of de voorkeur voor amoxicilline in Nederland gegrond is. Amoxicilline of roxitromycine werd voorgeschreven aan LLWI-patiënten die naar de mening van hun huisarts met een antibioticum moesten worden behandeld. Vervolgens werden de werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel van deze geneesmiddelen met elkaar vergeleken.

Methoden

De betrokken huisartsen sloten volwassen patiënten met een LLWI die zij met antibiotica wilden behandelen in voor deelname aan het onderzoek. Tabel 1 bevat een overzicht van de in- en exclusiecriteria.

Op dag 1 werden basisgegevens verzameld om de vergelijkbaarheid van prognostische factoren tussen de interventiegroepen te kunnen beoordelen. De huisarts nam een uitgebreide anamnese af en voerde lichamelijk onderzoek uit. Verder werden een sputummonster, een mondspoeling en een nasofaryngeale uitstrijk afgenomen voor bacteriologisch onderzoek. Veneuze-bloedmonsters voor biochemische, hematologische en serologische (initiële titers van de virussen *M. pneumoniae* en *L. pneumophila*) parameters werden afgenomen.

Interventie

Na afname van de monsters werden de patiënten aselekt toegewezen aan orale behandeling met ofwel driemaal daags 500 mg amoxicilline gedurende 10 dagen ofwel eenmaal daags 300 mg roxitromycine gedurende 10 dagen. Met een computerprogramma werd centraal voor elke deelnemende instelling een randomisatielijst klaargemaakt. Met behulp van een *double-dummy*-techniek werden patiënten, behandelend artsen en onderzoekers voor de toegewezen medicatie geblindeerd. Dit was noodzakelijk omdat doseringsschema's van amoxicilline en roxitromycine van elkaar verschillen (driemaal daags versus eenmaal daags) en deze middelen er niet hetzelfde uitzien (capsule versus tablet). Alle capsules en tabletten waren gelijk van uiterlijk en smaak. De therapie-

Wat is bekend?

- ▶ Acute bronchitis en pneumonie zijn klinisch moeilijk van elkaar te onderscheiden.
- ▶ Antibiotische behandeling is aangewezen bij een pneumonie, maar meestal niet bij een acute bronchitis.
- ▶ Roxitromycine en andere macroliden zijn werkzaam tegen atypische verwekkers van een lage-luchtweginfectie.
- ▶ Vergelijkende onderzoeken naar de behandeling van de totale patiëntengroep met lage-luchtweginfecties in de huisartsenpraktijk ontbreken.

Wat is nieuw?

- ▶ Amoxicilline en roxitromycine zijn even effectief in de behandeling van patiënten met een lage-luchtweginfectie, die volgens de huisarts met een antibioticum moesten worden behandeld.
- ▶ De meeste patiënten zijn nog symptomatisch na een behandeling van tien dagen met een van beide geneesmiddelen.
- ▶ Door de lage incidentie van atypische pathogenen (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* en *Chlamydia pneumoniae*) in Nederland is er geen toegevoegde waarde van macroliden ten opzichte van amoxicilline.

trouw werd gemeten met Medical Event Monitoring Systems (MEMS). Dit is een elektronisch registratiesysteem waarmee frequentie en tijdstip van inname van orale medicatie worden vastgelegd.³⁰

Thoraxfoto's

Van iedere patiënt werden thoraxfoto's (lateraal en voorachterwaarts) gemaakt. De röntgenfoto's werden door twee radiologen beoordeeld op de aan- of afwezigheid van infiltraten. Als de radiologen van mening verschilden, vond de definitieve beoordeling door een derde radioloog plaats. De radiologen waren geblindeerd voor de klinische gegevens, de behandeling van de patiënten en de radiologische beoordeling van hun collega's).

Tabel 1 Checklist voor deelname aan het onderzoek

Inclusiecriteria

leeftijd 18 jaar of ouder
en
nieuwe* of toenemende hoest
en
minimaal een van de volgende:
– dyspnoe;
– piepen;
– pijn op de borst;
– afwijkende auscultatie;
en
minimaal een van de volgende:
– koorts (≥ 38 °C);
– transpireren;
– hoofdpijn;
– spierpijn;
en
diagnose LLWI volgens de huisarts
en
antibiotica nodig volgens huisarts

Exclusiecriteria

- zwangerschaps(wens)
- borstvoeding
- terminale ziekte
- drugs- of alcoholmisbruik
- overgevoeligheid voor penicilline of macroliden
- ziekenhuisopname voor luchtwegklachten in de afgelopen 4 weken
- behandeling met antibiotica in de afgelopen 14 dagen
- behandeling met onderzoeksmedicatie in de afgelopen 4 weken
- ernstige lever- of nierfunctiestoornissen in de voorgeschiedenis
- psychische stoornis die het de patiënt onmogelijk maakt (eventuele consequenties van) het onderzoek te begrijpen of bewijs van een niet-coöperatieve houding
- onvermogen follow-up-visites bij te wonen
- immuuncompromitteerde status
- ziekenhuisopname noodzakelijk
- behandeling met ergotaminederivaten of terfenadine

* korter dan 29 dagen geleden begonnen LLWI= lage-luchtweginfectie

Follow-up

Vervolgconsulten, gelijk aan het consult op dag 1, vonden plaats op de dagen 10 en 28. Tijdens de behandeling (dag 1 tot en met dag 10) en op de dagen 21 en 27 hielden de patiënten een dagboek bij waarin zij klachten en de invloed hiervan op hun dagelijkse bezigheden noteerden.

Uitkomstmaten

We beoordeelden de werkzaamheid van amoxicilline en roxitromycine door de klinische genezing te vergelijken op dag 10 (de primaire uitkomstmaat) en dag 28. Een bevredigende klinische genezing werd op 4 manieren gedefinieerd: afname van LLWI-klachten; ontbreken van LLWI-klachten; afname van afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek en ontbreken van afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Alle andere uitkomsten beschouwden we als 'geen genezing'.

We definieerden bacteriologische genezing als de afwezigheid van groei van een dominante bacterie (gekweekt op dag 1) in een sputummonster dat op dag 10 was afgenomen.

We vergeleken in de 2 groepen de tijd die verstreek totdat zelfge rapporteerde klachten verminderden of verdwenen op dag 1 tot en met 10 en op de dagen 21 en 27. Het percentage patiënten dat de dagelijkse bezigheden geheel of gedeeltelijk had gestopt, werd per dag gevolgd.

Therapietrouw en bijwerkingenprofiel werden vastgelegd. Therapietrouw definieerden we als het aantal ingenomen doses als percentage van het aantal voorgeschreven doses.

Statistische analyses

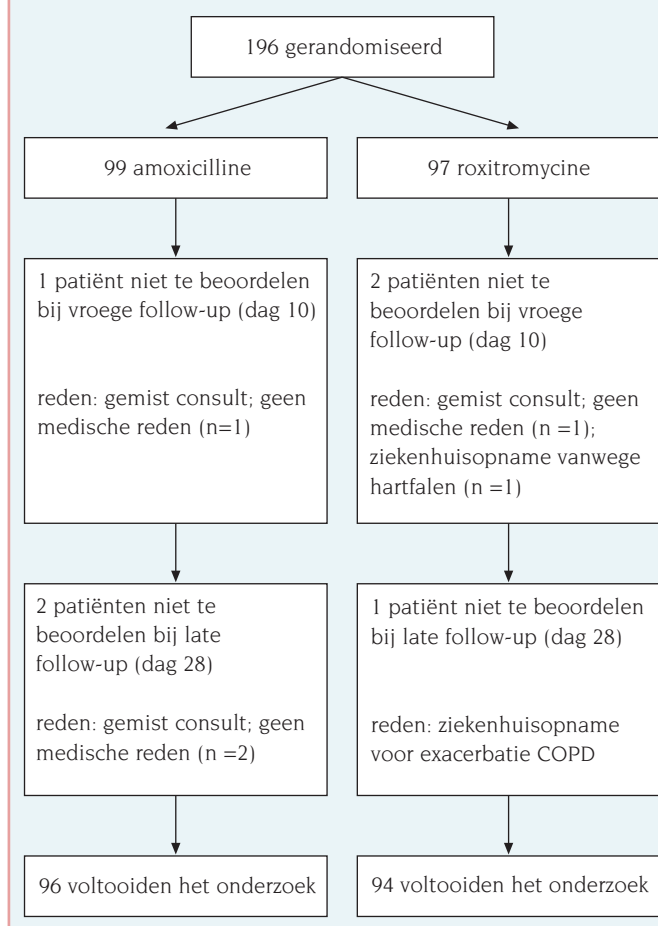
De werkzaamheid van amoxicilline en roxitromycine beoordeelden we met een *intention-to-treat*-analyse. Verschillen werden getoetst met een tweezijdige chi-kwadraattoets ($\alpha = 0,05$). We deden een multipele logistische regressieanalyse om het effect van eventuele verschillen in basisgegevens tussen de gerandomiseerde groepen te analyseren. Verschillen in de intensiteit en afname van de klacht en de tijd totdat geheel of gedeeltelijk gestaakte dagelijkse bezigheden konden worden hervat, werden met de Gehan-toets in levenstafelanalyses getoetst. Alle statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS, versie 8.0.

Resultaten

Patiëntenpopulatie

Vijfentwintig huisartsen in 15 praktijken includeerden van januari 1998 tot april 1999 196 patiënten in de leeftijd van 18 tot 89 jaar. Negenennegentig patiënten kregen amoxicilline en 97 patiënten roxitromycine (figuur 1). Beide groepen waren vergelijkbaar voor demografische gegevens, ziekteverschijnselen, eventuele comorbiditeit, aangetoonde pathogenen en röntgenologische afwijkingen (tabel 2). Uit de multipele logistische regressieanalyse bleek dat correctie voor (kleine) verschillen in de basisgegevens geen invloed had op de onderzoeksconclusie.

Figuur 1 Stroomschema



Klinische genezing

Vroege follow-up

Het klinische-genezingspercentage, gedefinieerd als afname van zowel klachten als afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek op de tiende dag na randomisatie, was hoog en verschilde niet significant tussen de twee groepen. Toepassing van de strengere definities van klinische genezing, het volledig ontbreken van klachten of het volledig ontbreken van afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek, leidde tot dezelfde conclusie. De absolute genezingspercentages bij deze strengere definitie waren laag (tabel 3).

In twee gevallen (één amoxicilline en één roxitromycine) werd de behandeling met de onderzoeksmedicatie door de arts gestaakt wegens een onbevredigende klinische respons. Beide patiënten herstelden snel na een behandeling met een ander antibioticum. Eén patiënt staakte op eigen initiatief de behandeling met amoxicilline na acht dagen omdat hij exantheem en urticaria ontwikkelde. De patiënt herstelde snel zonder verdere behandeling.

Late follow-up

Volgens de eindbeoordeling van de huisartsen bestond er op dag 28 geen significant verschil in klinische-genezingspercentages tussen beide groepen, al was het percentage patiënten met een afname van klachten in de amoxicillinegroep significant hoger

Tabel 2 Basisgegevens in de amoxicillinegroep en de roxitromycinegroep*

Basisgegevens	Amoxicilline (%)	Roxitromycine (%)
Totale aantal patiënten	99 (51)	97 (49)
<i>Demografische gegevens</i>		
ratio man/vrouw	46/53	52/44
gemiddelde leeftijd in jaren (sd)	55 (15)	50 (16)
<i>Klachten</i>		
recente hoest in aantal dagen:		
- 1- 7	34 (36)	41 (43)
- 8-14	31 (33)	25 (26)
- 15-28	22 (23)	23 (24)
geen recente hoest	8 (8)	6 (6)
productieve hoest	77 (78)	84 (88)
dyspnoe	78 (79)	76 (79)
piepen	68 (69)	61 (64)
<i>Risicofactoren</i>		
roken van sigaretten	36 (36)	29 (31)
comorbiditeit:		
- geen	55 (56)	48 (52)
- astma	19 (19)	20 (22)
- COPD	17 (17)	11 (12)
- hartfalen	3 (3)	4 (4)
- diabetes mellitus	2 (2)	3 (3)
- anders	23 (24)	21 (23)
astmamedicatie voorgeschreven bij start van het onderzoek	16 (16)	13 (14)
<i>Lichamelijk onderzoek</i>		
auscultatieafwijkingen	93 (94)	87 (91)
lichaamstemperatuur $\geq 38,0$ °C	25 (26)	22 (24)
<i>Infectie:</i>		
- mild/matig ernstig	91 (93)	89 (93)
- ernstig	7 (7)	7 (7)
<i>Laboratoriumtesten</i>		
CRP, mediaan (spreiding)	23 (2-228)	26 (2-312)
BSE, mediaan (spreiding)	21 (1-104)	19 (1-121)
leukocyten, mediaan (spreiding)	8,3 (3,9-19,7)	8,4 (4,3-15,4)
patiënten met lage-luchtweg-pathogenen	45 (45)	46 (47)
<i>Thoraxfoto's</i>		
infiltraat	14 (14)	13 (14)

* Getallen zijn patiëntenaantallen (percentages), tenzij anders is aangegeven. De percentages zijn gebaseerd op patiëntenaantallen per variabele.

linegroep en minder dan 40% van de patiënten in de roxitromycinegroep de dagelijkse bezigheden geheel gestaakt. Dit percentage was in beide groepen op dag 10 gedaald tot onder 20% en op dag 28 tot onder 10%. De verschillen tussen de amoxicilline- en de roxitromycinegroep waren niet significant.

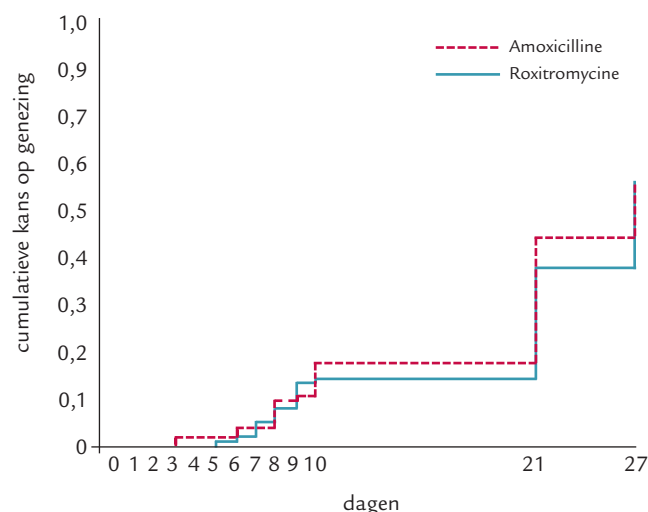
Het percentage patiënten dat de dagelijkse bezigheden gedeeltelijk had gestaakt daalde in beide behandelgroepen geleidelijk van ongeveer 75% op dag 1 tot 30% op dag 10 en 20% op dag 28.

Bacteriologische beoordeling

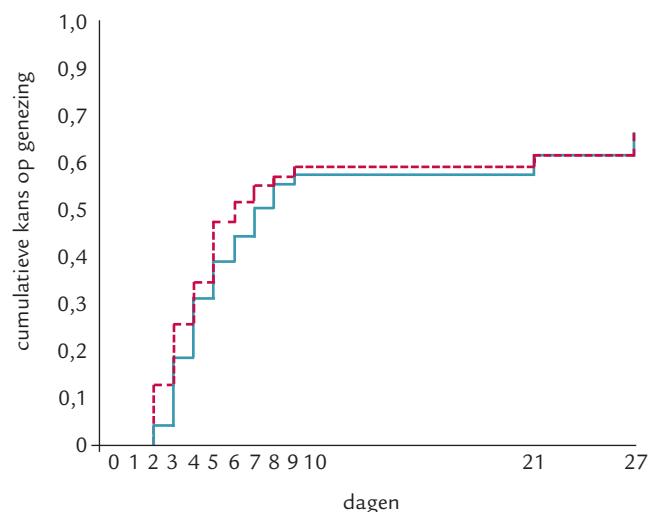
Bij 91 patiënten (46%) werden lage-luchtwegpathogenen aangetoond. Virussen kwamen het vaakst voor, gevolgd door *H. (para)influenzae*, *S. pneumoniae* en *M. catarrhalis* (tabel 4).

Figuur 2 Tijd tot het verdwijnen van klachten volgens de dagboekgegevens

Figuur 2a Afwezigheid van klachten*



Figuur 2b Afname van klachten†



* Vergelijk van overlevingspercentage met de Gehan-toets: 0,45(p = 0,50)

† Vergelijk van overlevingspercentage met de Gehan-toets: 1,41(p = 0,24)

dan in de roxitromycinegroep (tabel 3). Ook hier lagen de genezingspercentages veel lager wanneer de strengere definitie van genezing werd gehanteerd. Volgens de huisartsen (eindconclusie) waren 11 patiënten in de amoxicillinegroep en 8 patiënten in de roxitromycinegroep na 28 dagen klinisch niet genezen. Van deze patiënten herstelden er 10 (5 in elke groep) hierna snel of consulteerden hun arts niet meer voor deze klacht. Negen patiënten (6 amoxicilline, 3 roxitromycine) met een COPD-exacerbatie keerden langzaam terug naar de klinische toestand die zij vóór de exacerbatie hadden. Bij 4 patiënten (3 amoxicilline, 1 roxitromycine) werd longkanker vastgesteld. Bij één van hen werd een curatieve bilobectomie verricht. De andere 3 patiënten werden palliatief behandeld.

Zelfgerapporteerde genezing

De tijd tot de klachten verdwenen, was volgens de patiëntendagboeken gelijk voor de twee onderzoeksgroepen (figuren 2a en 2b). Het percentage patiënten dat de dagelijkse activiteiten geheel achterwege gelaten had, werd in het verloop van de tijd gevolgd. Op dag 1 had meer dan de helft van de patiënten in de amoxicil-

Tabel 3 Klinische genezingspercentages bij vroege (dag 10) en late (dag 28) follow-up*

Uitkomstmaat	Amoxicilline n (%)	Roxitromycine n (%)	Relatief Risico[†] (95%-BI)
<i>Afname van ziekteverschijnselen</i>			
dag 10			
– klachten	84/96 (88)	90/95 (95)	2,38 (0,87-6,48)
– afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek	85/98 (87)	89/95 (94)	2,10 (0,83-5,30)
dag 28			
– klachten	91/95 (96)	79/93 (85)	0,28 (0,10-0,82) [‡]
– afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek	90/96 (94)	87/94 (93)	0,84 (0,29-2,41)
<i>Volledig ontbreken van ziekteverschijnselen</i>			
dag 10			
– klachten	18/96 (19)	22/95 (23)	1,06 (0,91-1,22)
– afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek	68/98 (69)	76/95 (80)	1,53 (0,93-2,53)
dag 28			
– klachten	59/95 (62)	50/93 (54)	0,82 (0,58-1,15)
– afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek	82/96 (85)	80/94 (85)	0,98 (0,49-1,94)
<i>Koorts (≥38 °C) verdwenen</i>			
dag 10	20/23 (87)	19/21 (91)	1,37 (0,25-7,41)
<i>Genezing, eindconclusie van de huisarts</i>			
dag 28	84/95 (88)	86/94 (91)	1,36 (0,57-3,23)

* Percentages zijn gebaseerd op het aantal patiënten per variabele.

[†] Risico van geen genezing met amoxicilline versus roxitromycine.[‡] p < 0,05

Bacteriologische genezing werd bereikt bij 21 van de 23 patiënten (91%) in de amoxicillinegroep en bij 23 van de 27 patiënten (85%) in de roxitromycinegroep (ns, Fisher-exacttest). Bij 9 patiënten in de amoxicillinegroep en 8 patiënten in de roxitromycinegroep werd alleen in het monster dat na 10 dagen werd afgenomen de groei van een predominant bacterieel pathogeen (superinfectie) aangetoond.

Bijwerkingenprofiel en therapietrouw

Bij 19 van de 99 (19%) met amoxicilline behandelde patiënten werd melding gemaakt van 30 mogelijke of waarschijnlijke bijwerkingen: diarree (13), maagpijn (3), hoofdpijn (3) en 11 andere bijwerkingen, waaronder misselijkheid, braken en exantheem, eenmaal elk. In de roxitromycinegroep werden bij 16 patiënten (16%) 24 bijwerkingen gerapporteerd: misselijkheid (5), diarree (4), bra-

ken (4), exantheem (2), hoofdpijn (2) en 7 andere, waaronder pruritus ani, duizeligheid en milde bradycardie, eenmaal elk.

De therapietrouw was hoog. Van 160 patiënten (78 in de amoxicillinegroep, 82 in de roxitromycinegroep) waren MEMS-gegevens beschikbaar. Het totale therapietrouwpercentage voor beide patiëntengroepen was 98%. Het aantal patiënten met een therapietrouwpercentage lager dan 90% was in de amoxicillinegroep respectievelijk 7 voor de tabletten en 4 voor de capsules. In de roxitromycinegroep was dit aantal respectievelijk 0 en 6 patiënten.

Discussie

In dit onderzoek toonden wij aan dat amoxicilline en roxitromycine even goed werken bij de behandeling van LLWI in de Nederlandse huisartsenpraktijk. De klinische-genezingspercentages na 10 dagen behandelen met antibiotica waren in beide onderzoeksgroepen ongeveer 90%, al was slechts een minderheid van de patiënten volledig klachtenvrij. Bij de follow-up na 28 dagen bleven de genezingspercentages hoog. Wat betreft afname van klachten vertoonde de amoxicillinegroep een significant hoger genezingspercentage dan de roxitromycinegroep. Dit significante verschil had echter geen invloed op de eindconclusie van de huisartsen na afronding van de follow-up: 90% van de patiënten die één van beide geneesmiddelen kreeg, was effectief behandeld. De gegevens uit de patiëntendagboeken kwamen met dit oordeel overeen.

Tussen beide onderzoeksgroepen werden geen significante verschillen waargenomen wat betreft de tijd tot het verdwijnen van de klachten, het cumulatieve genezingspercentage per dag en de invloed van het ziek-zijn op de dagelijkse bezigheden. De bijwerkingen waren gering en kwamen evenveel voor in beide groepen, met uitzondering van diarree, dat in de amoxicillinegroep vaker voorkwam.

Tabel 4 Geïsoleerde lage-luchtwegpathogenen

Micro-organisme	n (%)
<i>Typische bacteriële pathogenen</i>	
– <i>Haemophilus (para)influenzae</i>	34 (17)
– <i>Streptococcus pneumoniae</i>	12 (6)
– <i>Moraxella catarrhalis</i>	6 (3)
– ander*	5 (3)
<i>Atypische pathogenen</i>	
– <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (1)
– <i>Legionella pneumophila</i>	1 (0,5)
<i>Virussen</i>	
– influenza A	29 (16)
– influenza B	7 (4)
– para-influenzae 1, 2, 3	7 (4)
– adenovirus	5 (3)
– respiratoir syncytieel virus	5 (3)
<i>Geen verwekker (aantal patiënten)</i>	105 (54)

* Enterobacteriaceae (n = 2), *Staphylococcus aureus* (n = 1), *Streptococcus viridans* (n = 1), *Neisseria meningitidis* (n = 1)

Ongeveer de helft van de patiënten had zowel volgens de huisartsen als de patiënten zelf na 28 dagen geen ziekteverschijnselen meer. Volledig herstel na een LLWI duurt dus vaak langer dan 4 weken.

Hoewel LLWI's meestal in de huisartsenpraktijk worden behandeld, worden de diagnostische en therapeutische beslissingen gewoonlijk gebaseerd op de ervaringen van klinisch werkzame specialisten en op de resultaten van in ziekenhuizen uitgevoerde onderzoeken. Extrapolatie van deze resultaten naar de huisartsenpraktijk is van beperkte waarde. In ons onderzoek werden patiënten geworven, gediagnosticeerd en behandeld door huisartsen in hun natuurlijke omgeving, waarbij de reguliere zorg zo veel mogelijk werd gehandhaafd.

In (meestal tweedelijs)onderzoeken naar *community-acquired* pneumonie werden oorzakelijke pathogenen bij 50 tot 69% van de patiënten vastgesteld.^{15-18,22,24,31,32} In eerstelijns onderzoeken naar acute bronchitis en LLWI's zijn de gerapporteerde percentages aanzienlijk lager (16 tot 44%).^{20,21,33-35} In ons onderzoek was dit percentage 46%. Omdat in slechts 3 gevallen een atypisch pathogeen (tweemaal *M. pneumoniae*, eenmaal *L. pneumophila*) de vermoedelijke ziekteverwekker was, is het potentiële voordeel van macroliden ten opzichte van amoxicilline minimaal. Bovendien wordt de bacteriële resistentieontwikkeling tegen macroliden aanzienlijk geacht.^{36,37} In Finland is aangetoond dat de bacteriële resistentie tegen erytromycine snel toegenomen is na gestegen gebruik van macroliden.³⁸ In tegenstelling tot alarmerende rapportages in de literatuur^{15,18,23,39,40} ondersteunt de lage incidentie van *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* en *C. pneumoniae* in dit onderzoek de conservatieve benadering (amoxicilline of doxycycline) voor de eerste behandeling van een community-acquired LLWI in Nederland.

M. pneumoniae komt in een hoge frequentie voor in cyclussen van 4 tot 5 jaar.⁴¹ Deze tijdsyclus impliceert dat de frequentie van *M. pneumoniae* hoger zou kunnen zijn als hetzelfde onderzoek een jaar later werd uitgevoerd. Omdat de meeste infecties met *M. pneumoniae* spontaan genezen en de klinische-genezingspercentages bij behandeling met macroliden en placebo gelijk zijn,^{42,43} verandert deze epidemiologische observatie echter niets aan de conclusies van ons onderzoek.

Roxitromycine is een antibioticum uit een reeks van nieuwere macroliden. Alhoewel we geen uitspraak kunnen doen over de werkzaamheid van andere macroliden, beschouwen we roxitromycine als voorbeeld van een antibioticum uit deze groep en lijkt het onwaarschijnlijk dat andere macroliden effectiever zijn.

Therapietrouw werd betrouwbaar gemeten en gekwantificeerd met MEMS. Om zowel ethische als praktische redenen werden de patiënten geïnformeerd over het controlemechanisme. Hierdoor is het mogelijk dat de terapietrouw in vergelijking met de dagelijkse praktijk iets hoger is, al bevestigen andere onderzoeken deze aanname niet.^{44,45} Het is bovendien bekend dat terapietrouw bij antibioticakuren groter is dan bij geneesmiddelen die als onderhoudsbehandeling worden gebruikt.^{46,47}

Conclusie

Huisartsen stellen vaak de diagnose LLWI in het algemeen of pneumonie en acute bronchitis in het bijzonder, met inbegrip van infectieuze episoden bij astma- of COPD-patiënten. In veel gevallen volgt een behandeling met een antibioticum. De resultaten van onze RCT bevestigen niet dat roxitromycine effectiever is dan amoxicilline.

Amoxicilline blijft een betrouwbaar antibioticum van eerste keus bij de behandeling van een community-acquired LLWI.

Dankwoord

De auteurs bedanken de patiënten, huisartsen en praktijkassistenten die aan het onderzoek hebben deelgenomen. Daarnaast willen we Alexander Thissen, Josephine Asberg en Ramon Ottenheim en Hans Verloop bedanken voor hun hulp bij de logistiek van het onderzoek. Subsidie is verleend door het Onderzoeksinstituut voor Extramurale en Transmurale Gezondheidszorg (ExTra).

Literatuur

- 1 Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
- 2 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:226-33.
- 3 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Brox J. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. *Scand J Prim Health Care* 1988;6:111-7.
- 4 Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, et al. Diagnosing pneumonia by physical examination – Relevant or relic? *Arch Int Med* 1999;159:1082-7.
- 5 Zaat JOM, Stalman WAB, Assendelft WJJ. Hoort wie klopt daar? Een systematische literatuurstudie naar de waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek bij verdenking op een pneumonie. *Huisarts Wet* 1998;41:461-9.
- 6 Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
- 7 Kuyvenhoven MM, Verheij TJ, De Melker RA, Van der Velden J. Antimicrobial agents in lower respiratory tract infections in Dutch general practice. *Br J Gen Pract* 2000;50:133-4.
- 8 Macfarlane J, Lewis SA, Macfarlane R, Holmes W. Contemporary use of antibiotics in 1089 adults presenting with acute lower respiratory tract illness in general practice in the U.K.: implications for developing management guidelines. *Respir Med* 1997;91:427-34.
- 9 Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK. Treatment of acute bronchitis in adults. A national survey of family physicians. *J Fam Pract* 1998;46:469-75.
- 10 Ortqvist A. Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in clinical practice: a European perspective. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:205-12.
- 11 Janknegt R, Wijnands WJ, Stobberingh EE. Antibiotic policies in Dutch hospitals for the treatment of pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:431-42.
- 12 Van der Werf GT, Smith RJA, Stewart RE, Meyboom-de Jong B. Spiegel op de huisarts: over registratie van ziekte, medicatie en verwijzingen in de geautomatiseerde huisartsenpraktijk. Groningen: Disciplinegroep Huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen, 1998:1-181.
- 13 Stokx LJ, Foets M. Het voorschrijven van geneesmiddelen in de huisartspraktijk. Deel II. Utrecht: NIVEL, 1994.
- 14 De Neeling AJ, Van Pelt W, Hendrix MGR, Buiting AGM, Hal C, Ligthoet EEJ, et al. Antibiotica resistentie in Nederland. Deel III: Gram-positieve bacteriën. *Inf Bull* 1997;8:211-5.
- 15 Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN.

- Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-15.
- 16 Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in out-patients. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:446-7.
 - 17 Bohte R, Van Furth R, Van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-7.
 - 18 Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine Baltimore* 1990;69:307-16.
 - 19 Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
 - 20 Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinsson KG, Guthnadottir M, Magnusson S. Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J Prim Health Care* 1997;15:156-60.
 - 21 Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
 - 22 Niederman MS, Bass JB Jr., Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
 - 23 Mandell LA, Niederman M. Antimicrobial treatment of community acquired pneumonia in adult: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993;4:25-8.
 - 24 Marrie TJ. Community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-15.
 - 25 Poirier R. Comparative study of clarithromycin and roxithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:109-16.
 - 26 Tilyard MW, Dovey SM. A randomized double-blind controlled trial of roxithromycin and cefaclor in the treatment of acute lower respiratory tract infections in general practice. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:S97-101.
 - 27 Zeluff BJ, Lowe P, Koornhof HJ, Gentry LO. Evaluation of roxithromycin (RU-965) versus cephradine in pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:69-71.
 - 28 Schonwald S, Barsic B, Klinar I, Gunjaca M. Three-day azithromycin compared with ten-day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1994;26:706-10.
 - 29 Young RA, Gonzalez JP, Sorkin EM. Roxithromycin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1989;37:8-41.
 - 30 Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989;261:3273-7.
 - 31 Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3:1105-13.
 - 32 Ortqvist A, Valtanen M, Cars O, Wahl M, Saikku P, Jean C. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloracin with roxithromycin. The Scandinavian Sparfloracin Study Group. *Chest* 1996;110:1499-506.
 - 33 Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990;84:377-85.
 - 34 Trigg CJ, Wilks M, Herdman MJ, Clague JE, Tabaqchali S, Davies RJ. A double-blind comparison of the effects of cefaclor and amoxycillin on respiratory tract and oropharyngeal flora and clinical response in acute exacerbations of bronchitis. *Respir Med* 1991;85:301-8.
 - 35 Karalus NC, Garrett JE, Lang SD, Leng RA, Kostalas GN, Cursons RT, et al. Roxithromycin 150 mg b.i.d. versus amoxycillin 500 mg/clavulanic acid 125 mg t.i.d. for the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. *Infection* 1995;23:S15-20.
 - 36 Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997;337:491-2.
 - 37 De Neeling AJ. Antibioticagebruik en het optreden van resistentie. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997 I: de gezondheidstoestand: een actualisering: RIVM, 1997:793-800.
 - 38 Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
 - 39 Wood MJ. More macrolides. *BMJ* 1991;303:594-5.
 - 40 Wort SJ, Rogers TR. Community acquired pneumonia in elderly people. Current British guidelines need revision. *BMJ* 1998;316:1690.
 - 41 Bartlett JB. Management of Respiratory tract infections. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
 - 42 King DE, Williams WC, Bishop L, Shechter A. Effectiveness of erythromycin in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1996;42:601-5.
 - 43 Lode H, Garau J, Grassi C, Hosie J, Huchon G, Legakis N, et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloracin, amoxycillin-clavulanic acid and erythromycin [see comments]. *Eur Respir J* 1995;8(12):1999-2007.
 - 44 Urquhart J. Partial compliance in cardiovascular disease: risk implications. *Br J Clin Pract Suppl* 1994:732-12.
 - 45 Cramer J, Ouellette VL, Mattson RH. Effect of microelectronic observation on compliance. *Epilepsia* 1990;31:617-8.
 - 46 Favre O, Delacretaz E, Badan M, Glauser M, Waeber B. Relationship between the prescriber's instructions and compliance with antibiotic therapy in outpatients treated for an acute infectious disease. *J Clin Pharmacol* 1997;37:175-8.
 - 47 Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:202-15.