

Bacterieel of viraal?

Een eenvoudig diagnostisch hulpmiddel bij lageluchtweginfecties

AW Graffelman, A Knuistingh Neven, S le Cessie, ACM Kroes, MP Springer, PJ van den Broek

Inleiding

Een groot deel van de patiënten die bij de huisarts komen met klachten die passen bij een infectie van de lage luchtwegen (LLI), heeft een virale infectie.^{1,2} Onze onderzoeksgroep vond een prevalentie van 39% virale infecties bij patiënten die de huisarts consulteerden met LLI (34% alleen een virus).³ Dit is vergelijkbaar met de prevalentie van 32% die gevonden is in een Noors onderzoek.⁴ In Groot-Brittannië werden lagere prevalenties (10-19%) gevonden,⁵⁻⁷ in tegenstelling tot Israël waar een prevalentie van 50% werd gevonden.⁸

De meerderheid van de patiënten met LLI wordt behandeld met een antibioticum.^{1,2} Huisartsen zouden meer gericht kunnen behandelen als zij in staat zouden zijn om op een eenvoudige wijze onderscheid te maken tussen een virale en een bacteriële LLI. In verschillende onderzoeken is de voorspellende waarde van klinische parameters voor de aanwezigheid van een radiologisch bevestigde pneumonie⁹⁻¹³ of voor de etiologie van pneumonie¹⁴⁻¹⁶ nagegaan. Wij hebben de mogelijkheid onderzocht om met behulp van gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek en een-

voudig laboratoriumonderzoek onderscheid te maken tussen een virale en een bacteriële LLI. Het doel was om een voorspellende regel voor de aanwezigheid van een bacteriële LLI op te stellen die bruikbaar zou kunnen zijn in de huisartsenpraktijk.

Methoden

Patiënten

Tussen november 1998 en juni 2001 werden patiënten van 18 jaar en ouder die hun huisarts consulteerden met klachten passend bij een LLI geïnccludeerd uit een totale populatie van 27.000 personen (23 huisartsen) in de regio Leiden. Het ging zowel om patiënten op het spreekuur als om patiënten tijdens visites. Voor de inclusie werd een LLI gedefinieerd als een abnormale bevinding bij auscultatie van de longen met daarbij ten minste twee van de drie volgende verschijnselen: koorts >38 °C of koorts gedurende de afgelopen 48 uur; dyspnoe of hoesten (met of zonder sputum); tachypnoe, malaise of verwardheid. Exclusiecriteria waren zwangerschap of een zodanig ernstige ziekte dat follow-up onmogelijk zou zijn.

Samenvatting

Graffelman AW, Knuistingh Neven A, Le Cessie S, Kroes ACM, Van den Broek PJ. Bacterieel of viraal? Een eenvoudig diagnostisch hulpmiddel bij lageluchtweginfecties. *Huisarts Wet* 2005;48(2):48-53.

Doel Het maken van onderscheid tussen een bacteriële en een virale infectie van de lage luchtwegen (LLI).

Methoden Het betrof een prospectief observationeel onderzoek bij volwassen patiënten met een LLI die de huisarts consulteerden. Een onderzoeker nam een anamnese af, verrichtte lichamelijk onderzoek en nam sputum, keelwatten en bloedmonsters af. Op basis van de bevindingen bij microbiologisch onderzoek deelden we de patiënten in vier groepen in: bacteriële, virale, dubbelinfectie of een infectie met onbekende oorzaak. Onafhankelijke voorspellende variabelen werden geselecteerd met gebruik van logistische technieken.

Resultaten Honderdvijfenvertig patiënten werden geclassificeerd als respectievelijk hebbende een bacteriële (n=35), een virale (n=49), een dubbelinfectie (n=8) en een infectie met onbekende oorzaak (n=53). Onafhankelijke voorspellende variabelen voor een bacteriële infectie waren koorts, hoofdpijn, pijnlijke cervicale lymfeklieren en voor een virale infectie diarree en rhinitis. Met deze variabelen kon een 'eenvoudige formule' wor-

den gemaakt. Deze als diagnostische test gebruikte formule heeft bij afkappunt ≥ 1 een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 47% voor de diagnose bacteriële LLI.

Conclusie Drie bevindingen uit anamnese en lichamelijk onderzoek zijn voorspellend voor een bacteriële LLI en twee vragen in de anamnese zijn dat voor een virale LLI. De simpele beslisregel kan een hulpmiddel zijn bij de beslissing wel of geen antibiotica te geven bij patiënten met een LLI in de huisartsenpraktijk.

Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuiskunde, Postbus 2088, 2301 CB Leiden: mw. A.W. Graffelman, arts-onderzoeker; dr. A. Knuistingh Neven, huisarts en epidemioloog; prof.dr. M.P. Springer, emeritus hoogleraar Huisartsgeneeskunde; Afdeling Medische Statistiek: dr. S. le Cessie, statisticus; Afdeling Medische microbiologie: prof.dr. A.C.M. Kroes, arts en microbioloog; Afdeling Infectieziekten: prof.dr. P.J. van den Broek, internist-infectioloog. Correspondentie: a.w.graffelman@lumc.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: AG heeft subsidie voor het onderzoek ontvangen van de firma Pfizer en van de Europese Unie.

Dit artikel is een bewerking van 'A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment' in de *British Journal of General Practice* (2004;54:20-4). Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ De meeste patiënten die de huisarts ziet met klachten die passen bij een infectie van de lage luchtwegen worden behandeld met een antibioticum, hoewel een aanzienlijk deel van deze patiënten een virale infectie heeft.
- ▶ Het onjuist gebruik van antibiotica dient zo veel mogelijk vermeden te worden in verband met de toenemende resistentie.

Wat is nieuw?

- ▶ Met behulp vijf klinische gegevens (koorts, hoofdpijn, pijnlijke cervicale lymfeklieren, diarree en rhinitis) kan een huisarts onderscheid maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak van een infectie van de lage luchtwegen.

De patiënten werden binnen 24 uur na aanmelding thuis bezocht door de onderzoeker (meestal AG). Een standaard anamnese en lichamelijk onderzoek werden uitgevoerd en sputummonsters en keelwatten voor microbiologisch onderzoek verzameld. Bloedmonsters werden afgenomen voor serologie, BSE en C-reactief proteïne (CRP). Het microbiologisch onderzoek bestond uit sputumkweek, Grampreparaat, serologische technieken en polymerasekettingreactie (PCR) voor *Mycoplasma pneumoniae*. Voor gedetailleerde informatie over de microbiologische analyses verwijzen wij naar het oorspronkelijke artikel.³ De patiënten werden 10 tot 14 dagen na inclusie opnieuw bezocht waarbij een tweede bloedmonster voor serologie werd afgenomen. Thoraxfoto's werden 5 tot 7 dagen na inclusie gemaakt in verband met de mogelijke diagnose pneumonie. De Commissie Medische Ethiek van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) gaf toestemming voor het onderzoek.

Criteria voor microbiologische diagnose

Ziekteverwekkers werden gedefinieerd als 'zekere' of 'mogelijke' oorzaak van de LLI.

Criteria voor een 'zekere' microbiologische diagnose waren:

- een bacteriesoort met dominante groei in de sputumkweek met dezelfde bacterie en aanwezigheid van leukocyten in het Grampreparaat;
- een viervoudige titerstijging van het IgG;
- een enkelvoudige IgG-titer ≥ 128 ;
- een IgM-titer ≥ 64 ;
- *M. pneumoniae* aangetoond met PCR en serologie;
- virussen aangetoond in de viruskweek uit de keelwat.

Criteria voor een 'mogelijke' microbiologische diagnose waren:

- bacterie met dominante groei in de sputumkweek zonder bijpassend Grampreparaat;
- een enkelvoudige IgG-titer ≥ 64 in een van de serologische tests;
- IgM-titer ≥ 16 ;
- *M. pneumoniae* alleen aangetoond met PCR.

Classificatie van infecties van de lage luchtwegen

Op basis van de bevindingen bij microbiologisch onderzoek werden de patiënten ingedeeld in de volgende categorieën LLI:

- *bacteriële infectie*: wanneer een bacterie werd aangetoond (bekend als veroorzaker van luchtweginfecties) met de microbiologische classificatie 'zeker' of 'mogelijk';³
- *virale infectie*: wanneer een virus werd aangetoond (bekend als veroorzaker van luchtweginfecties) met de microbiologische classificatie 'zeker' of 'mogelijk';³
- *dubbelinfectie*: wanneer zowel een bacterie als een virus werd aangetoond, beide met de diagnose 'zeker';
- *onbekende oorzaak*: wanneer geen verwekker werd aangetoond.

Statistiek

We vergeleken informatie uit de anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en de thoraxfoto bij patiënten met een aangetoonde bacteriële infectie met de gegevens van de patiënten met een aangetoonde virale infectie. We gebruikten daarvoor SPSS(versie 11.0) en de standaard statistische toetsen. Met behulp van multi-pele logistische regressieanalyse ontwikkelden we een model om een bacteriële infectie te voorspellen waarbij we variabelen hanteerden die eenvoudig uit anamnese en lichamelijk onderzoek zijn te betrekken: de 'klinische formule'. Uit de 'klinische formule' stelden we een 'eenvoudige formule' samen door de coëfficiënten te vervangen door -1 bij een $OR < 1$ en +1 bij een $OR > 1$. Uitgebreide informatie over de 'klinische formule', de 'uitgebreide formule', waarin de waarde van aanvullend onderzoek (BSE, CRP en de uitslag van de thoraxfoto) werd getoetst en het toetsen van de diagnostische waarden van deze drie formules is te vinden in het oorspronkelijke artikel.¹⁷ De waarden van BSE en CRP werden geanalyseerd omdat hieraan wel een voorspellende waarde bij pneumonie werd toegekend.¹⁸

Resultaten

Wij verzamelden gegevens van 145 patiënten die voldeden aan onze definitie van LLI. De gemiddelde leeftijd was 51 jaar met een spreiding van 18 tot 88 jaar; 78 patiënten (54%) waren vrouwen. Vijfentachtig patiënten (59%) rookte of had gerookt en 70 patiënten (48%) had enige, voornamelijk cardiovasculaire (23%) en pulmonale (19%) comorbiditeit. Geen van de patiënten overleed gedurende de onderzoeksperiode. In de herfst voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 35% van de patiënten gevaccineerd tegen influenza; 90% van hen was boven de 65 jaar en 54% had comorbiditeit.

De gemiddelde duur van de klachten voor de inclusie was 9 dagen (spreiding 1 tot 28 dagen). De betrokken huisartsen schreven aan 144 patiënten (99%) een antibioticum voor. Bij 28 van de 137 patiënten bij wie een thoraxfoto werd gemaakt (20%) werd een infiltraat gezien.

Bij 92 patiënten kon de oorzaak van de infectie worden aangetoond. Vijfendertig patiënten (24%) hadden alleen een bacteriële infectie, 49 patiënten (34%) hadden alleen een virale infectie en 8 patiënten (6%) een dubbelinfectie. Bij 53 patiënten (36%) konden we de oorzaak van de infectie niet vaststellen. We voerden de

berekeningen voor het onderscheid tussen een bacteriële en een virale infectie uit met de gegevens van 84 patiënten met de eerdergenoemde verdeling. De frequenties van de verschillende variabelen uit anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek voor de categorieën bacteriële infectie, virale infectie en onbekend alsmede de vergelijking tussen bacteriële en virale infectie zijn weergegeven in tabel 1.

Patiënten met een bacteriële infectie hadden vaker koorts, hoofdpijn, pijn achter het borstbeen, geel/groen sputum, pijnlijke cervicale lymfeklieren, een hogere waarde van de BSE en CRP in bloed en vaker een infiltraat op de thoraxfoto. Rhinitis en diarree kwamen vaker voor bij patiënten met een virale infectie. Wij vonden geen relatie tussen de etiologie en leeftijd, roken, onderliggende ziekten, onderzoek van de thorax of afwijkende bevindingen bij auscultatie.

Met logistische regressieanalyse vonden we vijf onafhankelijke voorspellende variabelen: hoofdpijn, pijnlijke cervicale lymfeklie-

ren en koorts waren geassocieerd met een bacteriële infectie, rhinitis en diarree met een virale. Met deze variabelen stelden we een 'eenvoudige formule' op. Diarree of rhinitis waren – indien aanwezig – ieder goed voor –1 punt en eventuele hoofdpijn, pijnlijke cervicale lymfeklieren of koorts ieder voor +1 punt. Geen klachten of symptomen leverde 0 punten op. De score van de 'eenvoudige formule' = (-1)*diarree + (-1)*rhinitis + 1*koorts + 1*pijnlijke cervicale lymfeklieren + 1*hoofdpijn, met een minimumscore van –2 en een maximumscore van +3. De verdeling van de patiënten met een bacteriële of een virale infectie bij verschillende afkappunten voor de scores op de 'eenvoudige formule' is te zien in tabel 3. Patiënten met een aangetoonde bacteriële infectie hadden allemaal een score ≥ 0 en slechts 3 van de 35 (9%) scoorden <1 . De scores van de patiënten met een aangetoonde virale infectie liepen daarentegen meer uiteen; 47% (23/49) van hen had een score <1 .

We onderzochten de kenmerken van onze 'eenvoudige formule'

Tabel 1 Frequenties van ziekteverschijnselen bij een bacteriële infectie, bij een virale infectie en bij onbekende oorzaak met vergelijking tussen bacteriële en virale infectie bij patiënten met LLI. Univariate analyse.

| | Bacteriële infectie (n=35) | | Virale infectie (n=49) | | Onbekend (n=53) | | Ruwe OR* (95%-BI) | |
|--|----------------------------|----|------------------------|----|-----------------|----|-------------------|-----------------------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Vrouwen | 16 | 46 | 29 | 59 | 28 | 53 | 0,6 | 0,2-1,4 |
| Gemiddelde leeftijd | 50 (SD=13) | | 50 (SD=15) | | 50 (SD=17) | | 1,0 | 1,0-1,0 |
| Rookt of heeft gerookt | 23 | 66 | 28 | 57 | 30 | 57 | 1,4 | 0,6-3,5 |
| Comorbiditeit | 13 | 37 | 25 | 51 | 25 | 47 | 0,6 | 0,2-1,4 |
| Gemiddelde duur klachten voor inclusie, in dagen | 8 (SD=5) | | 9 (SD=5) | | 9 (SD=9) | | 1,0 | 0,9-1,1 |
| Influenzavaccinatie | 11 | 31 | 17 | 35 | 19 | 36 | 0,9 | 0,3-2,2 |
| Acuut begin | 7 | 20 | 13 | 27 | 10 | 19 | 0,7 | 0,2-2,0 |
| Koorts | 34 | 97 | 38 | 78 | 43 | 81 | 9,8 [†] | 1,2-80 |
| Rhinitis | 13 | 37 | 30 | 61 | 38 | 72 | 0,4 | 0,2-0,9 [†] |
| Heesheid | 14 | 40 | 19 | 39 | 14 | 26 | 1,1 | 0,4-2,6 |
| Rillingen | 21 | 60 | 25 | 51 | 22 | 42 | 1,4 | 0,6-3,5 |
| Keelpijn | 12 | 34 | 22 | 45 | 22 | 42 | 0,6 | 0,3-1,6 |
| Hoofdpijn | 32 | 91 | 36 | 74 | 39 | 74 | 3,9 [†] | 1,0-14,8 |
| Spierpijn | 25 | 71 | 28 | 57 | 29 | 55 | 1,9 | 0,7-4,7 |
| Misselijk | 14 | 40 | 25 | 51 | 21 | 40 | 0,6 | 0,3-1,5 |
| Diarree | 6 | 17 | 19 | 39 | 9 | 17 | 0,3 | 0,1-0,9 [†] |
| Pijn achter borstbeen | 12 | 34 | 9 | 18 | 8 | 15 | 2,3 | 0,8-6,3 [†] |
| Pijn bij ademhaling | 11 | 31 | 15 | 31 | 13 | 25 | 1,0 | 0,4-2,7 |
| Kortademig | 26 | 74 | 38 | 78 | 39 | 74 | 0,8 | 0,3-2,3 |
| Ophoesten van sputum | 25 | 71 | 40 | 82 | 43 | 81 | 0,6 | 0,2-1,6 |
| Geel/groen sputum | 18 | 51 | 16 | 33 | 23 | 43 | 2,1 [†] | 0,9-5,3 |
| Tachypnoe >16 /min | 29 | 83 | 36 | 74 | 39 | 74 | 1,7 | 0,6-5,2 |
| Pols (>100 /min) | 1 | 3 | 3 | 6 | 2 | 4 | 0,5 | 0,1-5,1 |
| Temperatuur (≥ 38 °C) | 15 | 43 | 17 | 35 | 18 | 34 | 1,4 | 0,6-3,4 |
| Zieke indruk | 8 | 23 | 11 | 22 | 8 | 15 | 1,0 | 0,4-2,9 |
| Pijnlijke cervicale lymfeklieren | 5 | 14 | 2 | 4 | 4 | 8 | 3,9 | 0,7-21 [†] |
| Intrekkingen | 4 | 11 | 9 | 18 | 8 | 15 | 0,6 | 0,2-2,0 |
| Gedempte percussie | 8 | 23 | 10 | 20 | 13 | 25 | 1,2 | 0,4-3,3 |
| Verminderd ademgeruis | 4 | 11 | 4 | 8 | 7 | 13 | 1,5 | 0,3-6,2 |
| Rhonchi | 21 | 60 | 37 | 76 | 32 | 60 | 0,5 | 0,2-1,2 |
| Crepataties | 17 | 49 | 20 | 41 | 31 | 59 | 1,4 | 0,6-3,3 |
| Infiltraat op thoraxfoto | 10 | 29 | 5 | 10 | 11 | 23 | 3,6 | 1,1-11,7 [†] |
| CRP >20 mg/l | 31 | 91 | 32 | 68 | 27 | 55 | 4,8 | 1,3-18 [†] |
| CRP >50 mg/l | 23 | 68 | 21 | 45 | 18 | 37 | 2,6 | 1,0-6,5 [†] |
| BSE [‡] | 26 | 77 | 27 | 56 | 22 | 45 | 2,5 | 1,0-6,7 [†] |

* OR=odds-ratio voor vergelijking tussen bacteriële en virale infectie.

[†] Variabelen in de logistische regressieanalyse.

[‡] Aantal patiënten met een verhoogde BSE gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

Tabel 2 Onafhankelijke variabelen voor de voorspelling van een bacteriële infectie

| | OR bij anamnese en lichamelijk onderzoek (95%-BI) | | | p | OR bij anamnese, lichamelijk onderzoek en thoraxfoto (95%-BI) | | | p |
|------------------------|---|------------|--|-------|---|------------|--|-------|
| | OR | 95%-BI | | | OR | 95%-BI | | |
| Diarree | 0,3 | (0,1-1,0) | | 0,058 | 0,2 | (0,1-1,0) | | 0,046 |
| Rhinitis | 0,3 | (0,1-0,9) | | 0,03 | 0,4 | (0,1-1,1) | | 0,081 |
| Hoofdpijn | 4,3 | (1,0-19,1) | | 0,053 | 4,6 | (0,9-23) | | 0,063 |
| Koorts | 8,0 | (0,9-71) | | 0,063 | 8,3 | (0,9-76) | | 0,062 |
| Pijnlijke lymfeklieren | 8,7 | (1,1-68) | | 0,04 | 12,3 | (1,4-105) | | 0,02 |
| Infiltraat thoraxfoto | | | | | 5,0 | (1,2-20,5) | | 0,03 |

Tabel 3 Verdeling van de scores op de 'eenvoudige formule' tussen patiënten met een bacteriële en een virale infectie bij verschillende afkappunten. Waarden zijn aantal patiënten

| | Scores | | | | Totaal aantal patiënten |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------------------|
| | -1 (n=7) | 0 (n=19) | +1 (n=30) | +2 (n=28) | |
| Bacteriële infectie | 0 | 3 | 12 | 20 | 35 |
| Virale infectie | 7 | 16 | 18 | 8 | 49 |

Tabel 4 Kenmerken van de 'eenvoudige formule' voor het voorspellen van een bacteriële infectie bij verschillende afkappunten

| | Scores | | | | | |
|--|--------|----|----|----|----|----|
| | ≥0 | | ≥1 | | ≥2 | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Sensitiviteit | 100 | | 91 | | 57 | |
| Specificiteit | 14 | | 47 | | 84 | |
| Aantal patiënten geïdentificeerd als bacterieel (%) | 77 | 92 | 59 | 69 | 28 | 33 |
| Reductie in behandeling met antibioticum* | | 7 | | 30 | | 66 |
| Aantal patiënten met een bacteriële infectie zonder behandeling (%)* | 0 | 0 | 3 | 4 | 15 | 18 |

* Bij toepassing van de 'eenvoudige formule' als criterium voor behandeling met een antibioticum.

bij verschillende afkappunten. De sensitiviteit, specificiteit, aantal patiënten bij wie een bacteriële infectie is vastgesteld, mogelijke reductie in behandeling met antibioticum en het aantal patiënten dat onterecht niet is behandeld, zijn te zien in tabel 4. Hoewel in univariate analyses variabelen zoals pijn achter het borstbeen, de aanwezigheid van geel en/of groen sputum, verhoogde CRP- en BSE-waarden een odds-ratio >2,0 hadden, bleken ze in de multivariate analyses geen onafhankelijke voorspelers te zijn.

Beschouwing

Belangrijkste bevindingen

Met dit onderzoek hebben wij aangetoond dat het mogelijk is om onderscheid te maken tussen een bacteriële en virale infectie bij patiënten met een LLI met behulp van informatie verkregen door anamnese en lichamelijk onderzoek. Onze 'eenvoudige formule' is gemakkelijk toepasbaar in de huisartsenpraktijk: informatie over

hoofdpijn, koorts, pijnlijke cervicale lymfeklieren, rhinitis en diarree is snel te verkrijgen. Wanneer deze formule met als afkappunt ≥ 1 wordt gebruikt als diagnostische test voor de aanwezigheid van een bacteriële infectie kan dit tot een reductie in antibioticumgebruik bij LLI leiden van 30%, terwijl 4% van de patiënten niet zou worden behandeld hoewel ze wel een bacteriële infectie hebben. Het afkappunt ≥ 0 leverde nauwelijks (7%) een reductie van antibioticagebruik op; het afkappunt ≥ 2 had echter een onaanvaardbaar hoog percentage niet-behandelde patiënten (18%).

Als we onze 'eenvoudige formule' toepassen op de 53 patiënten bij wie we de verwekker van de infectie niet konden vinden, zouden we – theoretisch – bij 66% van hen een bacteriële infectie hebben moeten vinden. Als we veronderstellen dat huisartsen ook in deze groep patiënten snel antibiotica geven, kan er bij gebruik van onze regel bij een flink aantal een recept achterwege blijven.

Vergelijking met de bestaande literatuur

Regels om de etiologie te voorspellen werden eerder ontwikkeld voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een radiologisch aangetoonde pneumonie met als doel de meest geschikte behandeling te bepalen.^{14-16,19} De diverse onderzoeken meldden in respectievelijk 42%,¹⁴ 74%¹⁵ en 80%^{16,19} van de gevallen een juiste voorspelling van de etiologie. Onze regel voorspelde bij het afkappunt ≥ 1 in 65% van de gevallen de juiste verwekker. Bovenstaande regels zijn echter niet goed vergelijkbaar omdat ze verschillende uitgangspunten hebben. De onderzoeken bij patiënten met een pneumonie hebben wel een aantal gemeenschappelijke variabelen zoals acuut begin, leeftijd en aantal leukocyten. Onze regel bevat echter andere variabelen (diarree, rhinitis, hoofdpijn, koorts en pijnlijke cervicale lymfeklieren). Dit zou verklaard kunnen worden door verschillen in de onderzoekspopulaties. Onze onderzoekspopulatie bestond uit patiënten die met klachten passend bij een LLI in de huisartsenpraktijk werden gezien; bij de andere beschreven onderzoeken ging het om patiënten opgenomen in het ziekenhuis bij wie een pneumonie op de thoraxfoto zichtbaar was.

Een onderzoek in Zuid-Nederland door Hopstaken et al. naar de waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, BSE en CRP voor de diagnose pneumonie bij patiënten in de huisartsenpraktijk leverde een voorspellende regel op met de variabelen droge hoest, diarree, temperatuur ≥ 38 °C en CRP ≥ 20 mg/l.¹³ Hoewel de regel van Hopstaken en onze regel verschillen in hun doelstellingen en

dus niet te vergelijken zijn, valt de aanwezigheid van de variabele diarree op in beide regels. Bij Hopstaken voorspelt de aanwezigheid van diarree voor een pneumonie, terwijl in onze regel, die niet een pneumonie maar de etiologie voorspelt, diarree niet is geassocieerd met een bacteriële, maar juist met een virale verwekker. Een mogelijke verklaring zou zijn dat virussen als veroorzaker van pneumonie een niet te verwaarlozen factor vormen.

Beperkingen

Om onderscheid te kunnen maken tussen een bacteriële en een virale infectie konden we uitsluitend de gegevens gebruiken van de 84 patiënten bij wie alleen een bacterie (35 patiënten) of alleen een virus (49 patiënten) werd aangetoond. Bij 53 van de 145 patiënten met klinische tekenen van een LLI kon ondanks uitgebreide analyse de herkomst van hun infectie niet worden aangetoond. Dit is vergelijkbaar met andere onderzoeken, waarin bij een substantieel deel van de patiënten geen pathogeen gevonden kon worden.⁵⁻⁸ Mogelijke verklaringen zijn dat detectiemethoden tekortschieten, materiaal op een onjuist moment is verzameld (geen uitscheiding meer van pathogenen) of dat nog onbekende pathogenen in het spel zijn. Waarschijnlijk hadden deze patiënten wel degelijk een virale en/of bacteriële infectie omdat zij geheel voldeden aan de beschreven inclusiecriteria voor een LLI.

De analyse met 84 patiënten – een relatief klein aantal – stelde ons echter voor enkele statistische problemen. Om het risico te verminderen dat wij mogelijke onafhankelijke variabelen niet zouden vinden (type-II-fout), hebben we bij de logistische regressie een p-waarde <0,10 als selectie criterium gebruikt. Voor een uitgebreide discussie met Hopstaken verwijzen wij naar een ingezonden brief in *The British Journal of General Practice*.¹⁹

Vertaling van de resultaten naar de dagelijkse praktijk dient dan ook met enige voorzichtigheid te gebeuren; onze voorspellende regel zou dan ook moeten worden gevalideerd in een andere patiëntenpopulatie.

Klinische toepasbaarheid

Vanuit onze onderzoekspopulatie van patiënten met klachten passend bij LLI en afwijkingen bij auscultatie maakten wij een regel op basis van gegevens verkregen door anamnese en lichamelijk onderzoek om een bacteriële infectie te voorspellen. De huisartsen waren vrij in de behandeling van de patiënten. Toch behandelden zij bijna alle geïncludeerde patiënten met een antibioticum in de veronderstelling dat deze patiënten ernstig ziek waren en het een LLI met een bacteriële verwekker betrof.

Door onze 'eenvoudige formule' te gebruiken zou een vermindering van het antibioticumgebruik bij LLI kunnen worden bereikt van een derde. Vier procent van de patiënten met een bacteriële infectie zou dan geen behandeling krijgen. Hierbij hebben wij gemakshalve aangenomen dat patiënten met een bacteriële infectie een indicatie hebben voor behandeling met een antibioticum; of dit geldt voor alle patiënten dient nog wel onderzocht te worden. Uit een Cochrane-review bleek geen overtuigende indicatie voor patiënten met een acute bronchitis.²¹ Wanneer patiënten

met een verhoogd risico op complicaties door toepassing met onze regel worden uitgesloten, lijkt het risico acceptabel. Uiteraard dienen patiënten met LLI, met of zonder behandeling met een antibioticum, vervolgd te worden zoals beschreven in de NHG-Standaard Acute hoesten.²²

Wij realiseren ons dat er meerdere strategieën zijn om patiënten te selecteren die mogelijk voordeel ondervinden van behandeling met een antibioticum. Voorbeelden daarvan zijn de methode die ontwikkeld is door Hopstaken et al.¹³ om een pneumonie te voorspellen en onze methode die wij hebben ontworpen als hulpmiddel om een bacteriële lageluchtweginfectie te voorspellen. Deze methoden zijn gebaseerd op gegevens die de huisarts eenvoudig kan verkrijgen. Helaas zijn deze methoden nog niet perfect. Verder onderzoek zal nodig zijn om de optimale methode te vinden. Mogelijk dat het combineren van strategieën de beste resultaten oplevert in de toekomst. Wij denken dat onze regel een stap kan zijn in het proces om te komen tot een realistisch antibioticumbeleid van huisartsen bij patiënten met een infectie van de lage luchtwegen.

Dankbetuiging

Wij bedanken de patiënten en de huisartsen die aan het onderzoek hebben deelgenomen. Het onderzoek is mogelijk gemaakt door subsidie van Pfizer en van de Europese Commissie Framework V.

Pfizer heeft geen enkele invloed gehad in het voorschrijfgedrag van de deelnemende huisarts. De diagnostiek bij de patiënt vond pas plaats, indien de huisarts het therapeutische beleid bepaald had. Met eventuele antibiotische therapie werd overigens pas gestart, nadat de diagnostische interventie afgerond was (behalve de X-thorax; deze werd later gedaan).

Literatuur

- 1 Örtqvist Å. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *Eur Respir J Suppl* 2002;20:36:40s-53s.
- 2 Raheison C, Peray P, Poirier R, Romand P, Grinet JP, Arzac P, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Eur Respir J* 2002;19:314-9.
- 3 Graffelman AW, Knuistingh Neven A, Le Cessie S, Kroes ACM, Springer MP, Van den Broek PJ. Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice. *Br J Gen Pract* 2004;54:15-9.
- 4 Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russell H, Vorland L, Thacker WL. Pneumonia—a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. *Scand J Infect Dis* 1992;24:647-55.
- 5 Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
- 6 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.
- 7 Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;i:671-4.
- 8 Lieberman D, Lieberman D, Korsonsky I, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Friedman MG, et al. A comparative study of the etiology of adult upper and lower respiratory tract infections in the community. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:21-8.

- 9 Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990;113:664-70.
- 10 Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough- a statistical approach. *J Chron Dis* 1984;37:215-25.
- 11 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:226-33.
- 12 Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Barlett CL, McCracken JS, Wadsworth J, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94:422-7.
- 13 Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA, Kester ADM, Rinfkens PELM, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53:358-64.
- 14 Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-5.
- 15 Ruiz-Gonzalez A, Falguere M, Vives M, Nogues A, Porcel JM, Rubio-Caballero M. Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the aetiology. *Respir Med* 2000;94:505-10.
- 16 Bohte R, Hermans J, Van den Broek PJ. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:201-5.
- 17 Graffelman AW, Knuistingh Neven A, Le Cessie S, Kroes ACM, Springer MP, Van den Broek PJ. A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment. *Br J Gen Pract* 2004;54:20-4.
- 18 Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234-40.
- 19 Van den Broek PJ, Visser LG, Bohte R, Wout JV. Early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:517-8.
- 20 Hopstaken R, Hay AD, Butler CC. Diagnosis of bacterial LRTI. *Br J Gen Pract* 2004;54:216.
- 21 Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester: Wiley.
- 22 Verheij ThJM, Salomé PhL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs APE, et al. NHG-Standaard Acute hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.

Onderzoek

Met drie vragen naar de diagnose bacteriële infectieuze conjunctivitis; cohortonderzoek naar de waarde van combinaties van klachten en symptomen

Remco Rietveld, Gerben ter Riet, Patrick Bindels, Sjaak Sloos, Henk van Weert

Inleiding

Acute infectieuze conjunctivitis (AIC) is een veelvoorkomende aandoening.¹⁻⁵ De jaarincidentie in de huisartsenpraktijk bedraagt 1,5-2,0%. In het meeste wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van klinisch gediagnosticeerde bacteriële conjunctivitis wordt bij de helft van de patiënten een bacterie gekweekt; gepoolde prevalentie 50% (95%-BI 45-54).⁶⁻⁹ Waarschijnlijk is bij niet meer dan de helft van de eerstelijnspatiënten een bacterie de verwekker van de AIC. Het merendeel van de huisartsen voelt zich niet in staat om aan de hand van klachten en/of symptomen een bacteriële van een niet-bacteriële conjunctivitis te onderscheiden. Bij een infectieuze conjunctivitis krijgt ruim 80% van de patiënten een antibioticum voorgeschreven.^{1,5} Het gevolg is dat veel onnodige antibioticumrecepten worden verstrekt. In 2001 werden in Nederland meer dan 900.000 recepten voor oculaire topische antibiotica verstrekt, wat neerkomt op 8,85 miljoen euro.¹⁰ In Engeland werden 3,4 miljoen recepten verstrekt voor 7,1 miljoen euro.¹¹

Om patiënten te selecteren die mogelijk baat hebben bij een antibioticum hebben huisartsen een diagnostisch hulpmiddel nodig waarmee zij een bacteriële oorzaak kunnen vaststellen. Zij kunnen dan meer gericht voorschrijven en daarmee het aantal antibioticumvoorschriften beperken. Huisartsen onderscheiden een bacteriële van een niet-bacteriële conjunctivitis aan de hand van de gepresenteerde klachten en symptomen. Additionele diagnostische onderzoeken, bijvoorbeeld een kweek van de conjunctiva, worden zelden verricht vanwege het optredende diagnostische uitstel. Het is de vraag of de huisarts wel in staat is om aan de hand van alleen klachten en symptomen een bacteriële van een niet-bacteriële conjunctivitis te onderscheiden. Veelgebruikte leerboeken vermelden verschillende klachten en symptomen die diagnostisch zouden zijn voor de oorzaak van een infectieuze conjunctivitis.¹²⁻¹⁴ In een recent gepubliceerd literatuuronderzoek waarin deze klachten en symptomen werden opgesomd, werd geen bewijs gevonden voor deze aannames.¹⁵ Het doel van ons