



De prognose van lageluchtweginfecties bij patiënten van 80 jaar en ouder

Sissy van de Nadort, Hugo Smeets, Jettie Bont, Nicolaas Zuithoff, Eelko Hak, Theo Verheij

Inleiding

Veel diagnoses die de Nederlandse huisarts stelt, betreffen een lageluchtweginfectie (LLWI), zoals pneumonie, acute bronchitis of exacerbatie COPD.^{1,2} Per duizend Nederlanders stellen de huisartsen elk jaar 23 maal de diagnose LLWI, en voor de Nederlanders van 75 jaar en ouder zijn dat er wel 70 diagnoses per duizend.³ Lageluchtweginfecties zijn een grote bedreiging voor ouderen,⁴⁻⁶ omdat ze bij hen sneller tot complicaties leiden dan bij jongere patiënten. Bovendien hebben ouderen vaker bijkomende aandoeningen en reageren zij anders op de behandeling.

Van de vele prognostische onderzoeken onder patiënten met een LLWI zijn er maar weinig bruikbaar om de prognose te voorspellen van oudere patiënten met een LLWI in de eerstelijns gezondheidszorg. Veel onderzoeken includeerden alleen patiënten in het ziekenhuis⁷⁻¹⁶ of patiënten met een community-acquired pneumonie (CAP).^{7-13,15-20} Sommige onderzoeken waren vooral gericht op etiologische factoren en gebruikten een case-control onderzoeksontwerp,¹⁵⁻¹⁸ andere testten de validiteit of het nut van een reeds bestaande voorspellingsregel.^{10,13} Het aantal patiënten van 80 jaar en ouder was in het algemeen laag, en nergens hoger dan

28 patiënten, en in sommige onderzoeken was niet geheel duidelijk hoeveel ouderen er waren geïncludeerd.^{7-9,15,20,21}

In een recent onderzoek hebben we een voorspellingsregel getest voor huisartspatiënten van 65 jaar of ouder met een LLWI, en wij vonden dat leeftijd een onafhankelijke voorspeller is voor de klinische uitkomst.²² De groep hoogbejaarde patiënten, van 80 jaar en ouder, werd destijds niet apart geanalyseerd. Dit terwijl de prognose van deze subgroep juist erg relevant is, aangezien het aantal ouderen stijgt en de complicaties vaak relatief ernstig zijn. Daarom stelden wij ons ten doel de prognostische factoren te bepalen voor ziekenhuisopname of overlijden binnen dertig dagen voor patiënten van 80 jaar of ouder bij wie de huisarts de diagnose LLWI heeft gesteld.

Methoden

Patiënten

Wij hebben opnieuw de gegevens geanalyseerd die eerder gebruikt werden door Bont et al.²² Het betrof een groot cohort oudere patiënten met een LLWI, afkomstig uit de database van Huisartsen Netwerk Utrecht (HNU). Het HNU wordt gevormd

Samenvatting

Van de Nadort C, Smeets HM, Bont J, Zuithoff NPA, Hak E, Verheij ThJM, De prognose van lageluchtweginfecties bij patiënten van 80 jaar en ouder. *Huisarts Wet* 2009;52(13):639-43.

Achtergrond Het was tot nog toe nauwelijks te voorspellen of er complicaties zullen optreden bij patiënten van 80 jaar of ouder met een lageluchtweginfectie. Ons doel was te bepalen of er factoren zijn die helpen voorspellen of een patiënt van 80 jaar of ouder bij wie de huisarts de diagnose lageluchtweginfectie stelt, in het ziekenhuis zal worden opgenomen of binnen dertig dagen zal komen te overlijden.

Methode Wij deden een retrospectief cohortonderzoek op gegevens van Huisartsen Netwerk Utrecht (HNU) over de jaren 1997 tot 2003. Met behulp van een logistische regressieanalyse bepaalden we welke factoren onafhankelijk van elkaar een ziekenhuisopname of overlijden voorspelden.

Resultaten In totaal analyseerden wij 860 episodens van een lageluchtweginfectie bij 509 patiënten. Dertien procent van de geïncludeerde patiënten werd opgenomen in het ziekenhuis of overleed binnen dertig dagen na de diagnose. Het type luchtweginfectie, het type diabetes, het gebruik van orale glucocorticoïden, antibioticagebruik in de voorafgaande maand en ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar voorspelden deze uitkomst onaf-

hankelijk van elkaar. Patiënten met insulineafhankelijke diabetes hadden een groter risico op ziekenhuisopname of overlijden dan patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes.

Conclusie Ernstige comorbiditeit, in het bijzonder insulineafhankelijke diabetes of een exacerbatie COPD waarvoor orale glucocorticoïden noodzakelijk zijn, vergroot het risico op complicaties bij patiënten van 80 jaar en ouder met een lageluchtweginfectie. Dit risico is onafhankelijk van de leeftijd.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht: C. van de Nadort, huisarts in opleiding; H.M. Smeets, epidemioloog; dr. J. Bont, huisarts; N.P.A. Zuithoff, methodoloog; prof.dr. Th.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Epidemiologie: dr. E. Hak, universitair hoofddocent en klinisch epidemioloog. Correspondentie: th.j.m.verheij@umcutrecht.nl
Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd als Van de Nadort C, Smeets HM, Bont J, Zuithoff NP, Hak E, Verheij TJ. Prognosis of primary care patients aged 80 years and older with lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2009;59(561):e110-5. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ Lageluchtweginfecties horen tot de meest gestelde diagnoses in de huisartsenpraktijk. Met name bij patiënten van 80 jaar of ouder kan zo'n infectie ernstige gevolgen hebben.
- ▶ Tot nu toe was echter niet goed te voorspellen wanneer een pneumonie, acute bronchitis of exacerbatie COPD in deze groep tot complicaties zal leiden.

Wat is nieuw?

- ▶ Ernstige comorbiditeit bij patiënten van 80 jaar of ouder verhoogt het risico van lageluchtweginfecties – in de zin van ziekenhuisopname of overlijden binnen dertig dagen na diagnose. In het bijzonder insulineafhankelijke diabetes of een exacerbatie COPD waarvoor de patiënt orale glucocorticoïden gebruikt, verhogen dit risico.
- ▶ In deze groep is leeftijd geen onafhankelijke voorspeller meer voor de genoemde complicaties.

door 35 huisartsen die sinds ongeveer 1990 elektronisch de morbiditeit registeren van circa 58.000 patiënten. Deze populatie is een afspiegeling van de Nederlandse bevolking voor wat betreft leeftijd en geslacht. De huisartsen in het HNU registreren data en diagnoses op geprotocolleerde wijze. Daarbij gebruiken zij de codering van de International Classification of Primary Care (ICPC), waaraan zij zo nodig een meer gedetailleerde typering toevoegen. De gegevens zijn verzameld over de periode januari 1997 tot februari 2003. Wij selecteerden patiënten die ten tijde van de diagnose LLWI 80 jaar of ouder waren.

Inclusie- en exclusiecriteria

De diagnoses die betrekking hadden op een LLWI selecteerden wij op basis van de ICPC-codes. We includeerden drie types LLWI: pneumonie (R81), gedefinieerd als bewezen pulmonale consolidatie op basis van lichamelijk onderzoek of X-thorax, acute bronchitis (R78), gedefinieerd als hoesten met diffuse afwijkingen bij pulmonaal onderzoek, en exacerbatie COPD (R91, R95), gedefinieerd conform de criteria van Anthonisen et al.²³ Meerdere episoden bij dezelfde patiënt werden geïnccludeerd indien er een klachtenvrije periode van ten minste drie weken tussen zat. Wij sloten patiënten uit van de analyse als zij in de voorafgaande drie weken behandeld waren met antibiotica voor een ander respiratoir probleem, immunosuppressiva gebruikten of in de voorafgaande twee weken een ziekenhuisopname hadden gehad. Ook sloten wij patiënten uit met een long- of hematologische maligniteit en met hiv/aids.

Potentiële predictoren

Bij de keuze van mogelijke voorspellende factoren gingen wij uit van de relevante literatuur.^{7-12,14-17,21,22,24-26} Als potentiële predictoren selecteerden wij leeftijd, geslacht, huidige medicatie, comorbiditeit en ziekenhuisopnames in de twaalf maanden voorafgaand aan de diagnose. 'Huidige medicatie' definieerden wij als de medicatie die de patiënt volgens voorschrift had moeten gebruiken in de voorafgaande week, dus van de zevende dag vóór de diagnose

tot de dag van de diagnose. Antibioticagebruik scoorden wij positief indien de laatste tablet van een kuur minder dan een maand voor de diagnose had moeten zijn ingenomen. Ziekenhuisopname scoorden wij positief als deze minder dan twaalf maanden voor de diagnose had plaatsgevonden. De comorbiditeit scoorden wij conform de ICPC-codes in het patiëntendossier. Wij namen de volgende aandoeningen mee in de beschouwing: chronische bronchitis, COPD of emfyseem (R91, R95); astma (R96); maligniteiten met uitzondering van long- of hematologische maligniteiten; hartfalen (K77, K82); myocardinfarct of andere ischemische hartziekte (K75, K76); angina pectoris (K74); beroerte/cerebrovasculair accident (K90); dementie (P70); neurologische ziekten waaronder multipale sclerose en ziekte van Parkinson (N86, N87, N99); ziekten van de nieren of urinewegen (U99); ziekten van de lever, zoals hepatitis en cirrose (D72, D97); en diabetes (T90).

De uitkomst

Als gecombineerde uitkomst namen wij het optreden van ziekenhuisopname (dat wil zeggen, minimaal twee nachten in het ziekenhuis) of overlijden binnen dertig dagen na het stellen van de diagnose LLWI, ongeacht de primaire oorzaak. Het optreden van overlijden analyseerden wij ook als aparte uitkomst.

Data-analyse

De statistische analyse en de berekening van de standaarddeviatie (SD) hebben wij uitgevoerd voor alle patiënten, met of zonder de uitkomst. Aangezien veel patiënten meerdere episoden van een LLWI doormaakten, hebben we met behulp van generalized estimating equations (GEE) gecorrigeerd voor 'within-person dependency'.²⁷ De variabelen die in een univariabele analyse geassocieerd bleken met de uitkomst ($p \leq 0,2$) namen wij op in de multivariabele logistische regressieanalyse waarmee wij de onafhankelijke associatie schatten tussen de gecombineerde klinische uitkomst en de potentiële predictoren. De oddsratio's (OR) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) zijn berekend met behulp van het relatieve risico.

Resultaten

In totaal analyseerden wij de gegevens van 509 patiënten en 860 episoden van een LLWI. De gemiddelde leeftijd was 85,2 jaar, van wie 62,3% van het vrouwelijk geslacht was en 91,9% een comorbide aandoening had (tabel 1). De diagnose acute bronchitis werd gesteld in 308 (35,8%) episoden, de diagnose exacerbatie COPD in 343 (39,9%) en de diagnose pneumonie in 209 (24,3%). Honderdnegen (12,7%) episoden eindigden in ziekenhuisopname of overlijden binnen dertig dagen na het stellen van de diagnose. Er overleden 51 (5,9%) patiënten binnen dertig dagen na het stellen van de diagnose.

De volgende predictoren waren onafhankelijk geassocieerd met de gecombineerde uitkomst: het type LLWI, diabetes, het gebruik van orale glucocorticoïden, antibioticagebruik in de voorafgaande maand en ziekenhuisopname in de voorafgaande twaalf maanden (tabel 2). Uit de Hosmer-Lemeshow-toets bleek een 'goodness-of-

Tabel 1 Karakteristieken van de patiënten en van de lageluchtweginfecties

	n	%
Aantal patiënten > 80 jaar	509	
Man	192	37,7%
Gemiddelde leeftijd	85,2 jaar	(range 80-104)
Aantal episoden	860	
Diagnose		
- acute bronchitis		35,8%
- exacerbatie COPD		39,9%
- pneumonie		24,3%
Ziekenhuis of overlijden binnen dertig dagen		12,7%
Overlijden		5,9%
Comorbiditeit		
- totaal (één of meer ziekten)		91,9%
- COPD/emfyseem/astma		40,6%
- diabetes*		15,1%
- hartfalen		33,4%
- neurologische ziekte†		25,1%

* Insulineafhankelijke of niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

† Beroerte/CVA, TIA, dementie en neurologische ziekte in het algemeen.

fit' van 0,35. De oppervlakte onder de ROC-curve voor de gecombineerde uitkomst was 0,74 (95%-BI 0,68-0,79), voor mortaliteit als apart eindpunt 0,73 (95%-BI 0,65-0,81). Voor meer informatie zie tabel 3 en 4.

Wij observeerden dat het risico op ziekenhuisopname of overlij-

den binnen dertig dagen groter was voor patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus dan voor patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus (50% versus 17%, $p = 0,001$).

Discussie

Bij patiënten ouder dan 80 jaar bij wie de huisarts een LLWI diagnoseert, vonden wij vijf variabelen die onafhankelijk geassocieerd zijn met ziekenhuisopname of overlijden binnen dertig dagen na de diagnose. Dit zijn het type LLWI, de aanwezigheid van diabetes, het

Sterke en zwakke punten

gebruik van orale glucocorticoiden, antibioticagebruik in de voorafgaande maand en ziekenhuisopname in het voorafgaande jaar. Ons onderzoek heeft een aantal sterke punten. Ten eerste zijn

Tabel 2 Uni- en multivariabele associaties tussen mogelijke predictoren en de gecombineerde uitkomst 'ziekenhuisopname of overlijden binnen dertig dagen'

Variabele	Geen ziekenhuisopname of overlijden		Ziekenhuisopname of overlijden		Univariabele OR		Multivariabele OR	
	n	%	n	%	OR	95%-BI	OR	95%-BI
Episoden	751		109		-		-	
Demografische gegevens								
- leeftijd ≥ 90 jaar	121	16,1	22	20,2	1,3	0,8-2,3	NS	
- mannelijk geslacht	278	37	46	42,2	1,4	0,9-2,1	NS	
Gebruik gezondheidszorg*								
- een of meer huisartsbezoeken in verband met pneumonie	43	5,7	16	14,7	2,2	1,3-3,8	NS	
- geen ziekenhuisopname	651	86,7	73	67	referentie		referentie	
- meer dan één ziekenhuisopname	87	11,6	21	19,3	2,1	1,2-3,4	2,1	1,2-3,7
- meer dan twee ziekenhuisopnames	13	1,7	15	13,8	8,6	3,2-23,1	7,3	3,8-14,2
Comorbiditeit								
- geen	62	8,3	7	6,5	0,8	0,3-1,8	NS	
- COPD/emfyseem/astma	306	40,7	43	39,4	0,9	0,6-1,4	NS	
- maligniteiten	140	18,6	19	17,4	1,0	0,6-1,9	NS	
- diabetes†	100	13,3	30	27,5	2,2	1,3-3,9	2,2	1,3-3,7
- hartfalen	240	32	47	43,1	1,5	0,9-2,4	NS	
- myocardiinfarct	69	9,2	9	8,3	0,7	0,3-1,5	NS	
- angina pectoris	135	18	30	27,5	1,5	0,9-2,6	NS	
- beroerte	88	11,7	12	11	1,1	0,5-2,0	NS	
- dementie	39	5,2	8	7,3	1,7	0,8-3,7	NS	
- neurologische ziekte	41	5,5	9	8,3	1,8	0,8-4,1	NS	
- nierziekte	17	2,3	4	3,7	1,8	0,6-5,1	NS	
- leverziekte	3	0,4	1	0,9	2,2	0,2-21,5	NS	
Medicatiegebruik‡								
- orale glucocorticoiden	20	2,7	12	11	2,6	0,7-10,3	2,7	1,1-6,2
- benzodiazepines of antidepressiva	209	27,8	38	35,4	1,2	0,7-1,9	NS	
- antibiotica < 1 maand	47	6,3	15	13,8	2,1	1,2-3,7	2,2	1,1-4,1
Diagnose								
- acute bronchitis	290	38,6	18	16,5	referentie		referentie	
- exacerbatie COPD	309	41,1	34	31,2	1,5	0,8-2,8	1,5	0,8-2,8
- pneumonie	152	20,2	57	52,3	5,2	2,9-9,1	5,7	3,1-10,5

OR = oddsratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; COPD = chronische obstructieve longziekte; NS = niet significant ($p > 0,05$).

* Ziekenhuisopname of huisartsbezoek in het jaar voorafgaand aan de diagnose.

† Insulineafhankelijke en niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

‡ Gebruikt tussen zeven dagen vóór de diagnose en de dag van de diagnose of, bij antibiotica, laatste tablet van de kuur ingenomen minder dan een maand vóór de diagnose.

Tabel 3 Voorspellingsregel voor het berekenen van de kans op ziekenhuisopname of overlijden binnen dertig dagen

Variabele	Regressie-coëfficiënt	Score
Diagnose		
- acute bronchitis	0	1
- exacerbatie COPD	0,395	4
- pneumonie	1,737	2
Diabetes	0,786	2
Gebruik van orale glucocorticoiden	0,978	2
Gebruik van antibiotica in de voorafgaande maand	0,765	2
Ziekenhuisopnamen in het voorafgaande jaar		
- 0	0	1
- 1	0,752	2
- ≥ 2	1,990	5

Tabel 4 Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde voor de verschillende afkappunten

Afkappunt	n	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
≥ 1	644	0,90	0,27	0,15	0,95
≥ 2	406	0,72	0,56	0,19	0,93
≥ 3	325	0,69	0,67	0,23	0,94
≥ 4	244	0,62	0,77	0,28	0,93
≥ 5	102	0,42	0,93	0,45	0,92
≥ 6	87	0,40	0,94	0,51	0,92
≥ 7	29	0,17	0,99	0,66	0,89
≥ 8	28	0,17	0,99	0,68	0,89
≥ 9	18	0,13	0,99	0,78	0,88
≥ 10	11	0,09	1	0,91	0,88
≥ 11	4	0,04	1	1	0,88
≥ 12	3	0,03	1	1	0,88
≥ 13	2	0,02	1	1	0,88

PPV = positief voorspellende waarde (positive predicted value); NPV = negatief voorspellende waarde (negative predicted value).

onze gegevens afkomstig uit een grote database die in eerder onderzoek naar respiratoire infecties reeds valide is gebleken.²⁸⁻³⁰ De deelnemende huisartsen zijn erin geoefend de diagnoses op geprotocolleerde wijze te registreren met gebruikmaking van de ICPC-codes.³¹ Andere sterke punten zijn dat het gevonden aantal voorspellende factoren relatief laag is (vijf), en dat deze factoren al aanwezig zijn in het patiëntendossier en goed bruikbaar zijn in de dagelijkse praktijk.

Onze steekproef was betrekkelijk klein. Daardoor kan het zijn dat we bepaalde voorspellende determinanten niet hebben kunnen detecteren. Of dergelijke minder krachtige voorspellers ook klinisch relevant zijn, is onduidelijk. Een ander zwak punt is, dat we niet in staat zijn geweest onze data te valideren in een ander cohort. Ten derde waren we, omdat het een retrospectief onderzoek was, niet in staat de klinische variabelen uit anamnese en lichamelijk onderzoek te beoordelen. In prospectief onderzoek zijn verschillende klinische parameters gevonden die prognostische waarde hebben bij een pneumonie of LLWI, zoals verwardheid, ademfrequentie, temperatuur en bloeddruk.^{7,8,11-13,16,17,24} Toekomstig onderzoek zou daarom een prospectieve opzet moeten hebben en rekening moeten houden met deze klinische gegevens. Wij zijn er echter van overtuigd dat onze resultaten, bij gebrek aan zulk prospectief onderzoek, erg bruikbaar zijn in de huisartsenpraktijk. Daarbij moet men zich realiseren dat ons eindpunt ziekenhuisopname iets zegt over de mate van ziek-zijn, maar ook

afhankelijk is van sociale omstandigheden en subjectieve beslissingen. Desalniettemin blijft het voor de patiënt een erg relevant eindpunt en is het dus belangrijk daarop te anticiperen.

Vergelijking met andere onderzoeken

Een aantal van de gevonden predictoren hadden we, zoals te verwachten was, ook al gevonden in het oorspronkelijke onderzoek onder 65-plussers waaruit we de gegevens van deze oudere subpopulatie geselecteerd hebben. Leeftijd en hartfalen waren in de groep van 80 jaar en ouder echter geen voorspellers meer. Hartfalen kwam veel voor in deze subgroep (33,4%). Waarschijnlijk hebben veel oudere patiënten mild hartfalen, maar zorgt dat in het algemeen niet voor een duidelijk groter risico op complicaties. Bekend is dat patiënten met *ernstig* hartfalen een onstabiele gezondheidssituatie hebben en een hoog risico op complicaties.³⁵ Helaas konden wij geen onderscheid maken tussen mild en ernstig hartfalen. Enkele andere onderzoeken hebben tegenstrijdige verbanden gevonden tussen hartfalen en LLWI.^{18,21,22,25}

Er bestaat discussie over de invloed van leeftijd op het ontstaan van complicaties bij een LLWI.^{7,9,11,12,14,17,19-22,24,26} Één van de genoemde onderzoeken suggereert dat leeftijd niet langer een aparte prognostische factor kan zijn in een populatie die alleen oudere patiënten bevat.¹¹ Juist in zo'n populatie verliest leeftijd op zichzelf zijn prognostische waarde en worden andere factoren, in het bijzonder onderliggend lijden, belangrijker.

De vijf predictoren die wij vonden, zijn in andere populaties al eens benoemd. Aangetoond is dat diabetes geassocieerd is met een grotere kans op infecties,³²⁻³⁴ en dat de kans op complicaties bij een LLWI groter is voor diabetespatiënten.^{22,32} In ons onderzoek blijkt dat met name de wat ernstiger, namelijk insulineafhankelijke, vormen van diabetes het risico op de gecombineerde uitkomst vergroten. Ditzelfde geldt waarschijnlijk ook voor andere chronische ziekten. Wij vonden bijvoorbeeld dat het gebruik van orale glucocorticoiden het risico op de gecombineerde uitkomst vergrootte, wat kan betekenen dat patiënten met een ernstige vorm van COPD een verhoogd risico hebben en de mildere gevallen niet. Het feit dat antibioticagebruik een slechtere uitkomst voorspelde, ondersteunt deze veronderstelling: ook dit is waarschijnlijk een indicatie van relevant onderliggend lijden.

Conclusie

Ernstige comorbiditeit, in het bijzonder de aanwezigheid van insulineafhankelijke diabetes of een exacerbatie COPD waarvoor orale glucocorticoiden noodzakelijk zijn, vergroot het risico op complicaties bij patiënten van 80 jaar of ouder met een lageluchtweginfectie. Dit risico is onafhankelijk van de leeftijd.

Onze analyse zou herhaald moeten worden in een validatiecohort, en prospectieve onderzoeken zouden de risicoschatting aan de hand van klinische tekenen en symptomen moeten verbeteren. Verder is uiteraard interventieonderzoek nodig om te bepalen wat het nut is van prognostische modellen bij de behandeling van patiënten.

Dankwoord

Wij willen de huisartsen van Huisartsen Netwerk Utrecht hartelijk danken voor het beschikbaar stellen van de data.

Literatuur

- 1 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.
- 2 Verheij RA, Te Brake JHM, Abrahamse H, Van den Hoogen H, Braspenning J, Jabaaij L, et al. Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland [website]. Utrecht/Nijmegen, NIVEL/WOK. <http://www.LINH.nl>, Top 20 (deel) contacten naar aanleiding, geraadpleegd 2005.
- 3 Hak E, Rovers MM, Kuyvenhoven MM, Schellevis FG, Verheij TJ. Incidence of GP-diagnosed respiratory tract infections according to age, gender and high-risk co-morbidity: the Second Dutch National Survey of General Practice. *Fam Pract* 2006;23:291-4.
- 4 Loeb M. Pneumonia in older persons. *Clin Infect Dis* 2003;37:1335-9.
- 5 Janssens JP. Pneumonia in the elderly (geriatric) population. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:226-30.
- 6 Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;4:112-24.
- 7 Conte HA, Chen YT, Mehal W, Scinto JD, Quagliarello VJ. A prognostic rule for elderly patients admitted with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106:20-8.
- 8 Ewig S, Bauer T, Hasper E, Pizzulli L, Kubini R, Luderitz B. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995;8:392-7.
- 9 Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
- 10 Fine MJ, Orloff JJ, Arisumi D, Fang GD, Arena VC, Hanusa BH, et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990;88(5N):1N-8N.
- 11 Garcia-Ordóñez MA, Garcia-Jimenez JM, Paez F, Alvarez F, Poyato B, Franquelo M, et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:14-9.
- 12 Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
- 13 Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. The CURB (confusion, urea, respiratory rate and blood pressure) criteria in community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalised elderly patients aged 65 years and over: a prospective observational cohort study. *Age Ageing* 2005;34:75-7.
- 14 Hak E, Wei F, Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Nichol KL. Development and validation of a clinical prediction rule for hospitalization due to pneumonia or influenza or death during influenza epidemics among community-dwelling elderly persons. *J Infect Dis* 2004;189:450-8.
- 15 Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000;94:954-63.
- 16 Lim WS, Macfarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged > or = 75 yrs. *Eur Respir J* 2001;17:200-5.
- 17 Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, De la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450-5.
- 18 Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Bartlett 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.
- 19 Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313-20.
- 20 Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
- 21 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- 22 Bont J, Hak E, Hoes AW, Schipper M, Schellevis FG, Verheij TJ. A prediction rule for elderly primary-care patients with lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2007;29:969-75.
- 23 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 24 Seppä Y, Bloigu A, Honkanen PO, Miettinen L, Syrjälä H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001;161:2709-13.
- 25 Hak E, Bont J, Hoes AW, Verheij TJ. Prognostic factors for serious morbidity and mortality from community-acquired lower respiratory tract infections among the elderly in primary care. *Fam Pract* 2005;22:375-80.
- 26 Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection. Community-based study. *Arch Intern Med* 1997;157:2190-5.
- 27 Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42:121-30.
- 28 Hak E, Buskens E, Van Essen GA, De Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-80.
- 29 Plasschaert AI, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription, and specialist referrals for otitis media in children: 1995-2003. *Pediatrics* 2006;117:1879-86.
- 30 Hak E, Buskens E, Nichol KL, Verheij TJ. Do recommended high-risk adults benefit from a first influenza vaccination? *Vaccine* 2006;24:2799-802.
- 31 Smeets HM, Kuyvenhoven MM, Prinsen TJ, Rutten FG, Numans ME, Verheij TJ. Validity of ICPC codes by general practitioners (poster at Congress of Dutch College of General Practitioners 2008).
- 32 Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3233-9.
- 33 Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
- 34 Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-3.
- 35 Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008;155:200-7.