

## ARI-EL: case-controleonderzoek naar Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn

Aad Bartelds · Rianne van Gageldonk-Lafeber · Marie-Louise Heijnen · Marcel Peeters · Simone van der Plas · Berry Wilbrink

**Samenvatting** Bartelds AIM, Van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen M-LA, Peeters MF, Van der Plas SM, Wilbrink B. ARI-EL: case-controleonderzoek naar Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn. Huisarts Wet 2006;49(5):244-7.

**Achtergrond** Acute luchtweginfecties veroorzaken een aanzienlijke ziektelast in de bevolking. Weinig is bekend over de aanwezigheid van luchtwegpathogenen bij personen zonder klachten en symptomen. We vermoeden dat personen zonder verschijnselen van een acute luchtweginfectie aan een subklinische infectie kunnen lijden en dus een bron van besmetting zijn.

**Methode** Van week 40 in 2000 tot en met week 39 in 2003 meldden de artsen van de CMR Peilstations Nederland patiënten die hen met een acute respiratoire infectie (ARI) consulteerden. Een selectie van deze patiënten (cases) en evenveel asymptomatische personen die de huisarts om een andere reden bezochten (controlepatiënten), werden opgenomen in het onderzoek. Neus- en keelwatten van de deelnemers werden getest op een

uitgebreid panel van pathogenen, zowel virussen als bacteriën.

**Resultaten** De incidentie van ARI, inclusief influenza-achtige aandoeningen, in de huisartsenpraktijk was 545 per 10.000 persoonjaren. Vertaald naar de Nederlandse bevolking consulteren naar schatting 900.000 personen jaarlijks hun huisarts voor klachten over luchtweginfecties. Het rhinovirus kwam het meeste voor bij patiënten (bij 24% van de cases) gevolgd door influenzavirus type A (11%) en het coronavirus (7%). Bij 58% van de cases werden virussen vastgesteld: bèta-hemolytische streptokokken groep A bij 11% en bij 3% van de cases ging het om gemengde infecties. Bij ruim 30% van de controlepatiënten, vooral in de jongere leeftijdsgroepen, werden pathogenen gevonden.

**Conclusie** Ons onderzoek bevestigt dat bij de meeste patiënten met een ARI een virus wordt gevonden. Dit ondersteunt een terughoudend voorschrijfbeleid van antibiotica. In zowel cases als controlepatiënten is het rhinovirus de meest voorkomende pathogeen. Bij bacteriële infecties wordt alleen de groep-A-bèta-hemolytische streptokok vaker gevonden bij cases dan bij controlepatiënten. Personen zonder klachten en symptomen blijken een onderschatte potentiële bron van overdracht te zijn.

**Keywords** infectieziekte · luchtweginfecties (bovenste) · onderzoek · virus

### *Wat is bekend?*

1. Bij de meeste patiënten met acute luchtweginfecties worden in neus- en keelwatten van patiënten één of meerdere pathogenen aangetroffen.
2. Het overgrote deel van de acute luchtweginfecties wordt veroorzaakt door één of meerdere virussen.

---

Aad Bartelds ()  
NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN Utrecht: A.I.M. Bartelds, arts, destijds projectleider CMR Peilstations; RIVM-Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Bilthoven: A.B. van Gageldonk-Lafeber en S.M. van der Plas, epidemiologen; RIVM-Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening: B. Wilbrink, viroloog; GGD Nederland, Utrecht: M-L.A. Heijnen, projectcoördinator; Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Tilburg: M.F. Peeters, medisch microbioloog. Correspondentie: aad.bartelds@xs4all.nl Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven. Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen M-LA, Bartelds AIM, Peeters MF, Van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in the Netherlands (Clin Infect Dis 2005;41:490-7). Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

3. Bij een deel van de patiënten met verschijnselen van een luchtweginfectie zijn geen pathogenen aantoonbaar.

#### **Wat is nieuw?**

1. Bij 31% van de personen die de huisarts bezoeken zonder klachten of verschijnselen van een acute luchtweginfectie worden pathogenen in de keel of de neus gevonden.
2. Dit percentage is het hoogst bij jonge kinderen: bij 68% van de 0-4-jarige controlepatiënten zonder luchtweginfectie werd een virus vastgesteld.
3. Wanneer 'het heerst', is er een belangrijk reservoir van vooral jonge asymptomatische personen met een aantoonbaar luchtwegpathogeen die een bron van besmetting kunnen zijn.

## **Inleiding**

Naast het influenzavirus, waarvan bekend is dat het jaarlijks wereldwijd verantwoordelijk is voor een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, zijn er vele andere veroorzakers van acute respiratoire infecties. Sinds 1970 registreren de huisartsen van het NIVEL-CMR-peilstationnetwerk alle patiënten die hen consulteren voor een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) naar leeftijd en week.<sup>1</sup> Omdat het op basis van klinische symptomen niet duidelijk is welk pathogeen de ziekte veroorzaakt, neemt sinds de winter 1992/93 circa driekwart van de peilstationartsen een neus/keelwat af bij een aselect deel van hun patiënten met een IAZ. Deze monsters worden onderzocht op de respiratoire virussen *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydomphila pneumoniae* met behulp van viruskweek en PCR (polymerasekettingreactie).<sup>2,3</sup>

Deze respiratoire surveillance draagt in belangrijke mate bij aan de 'early-warning' voor influenza in Nederland.<sup>4,5</sup> De klinische IAZ-registratie brengt de verspreiding van IAZ in de bevolking in kaart en de virologische surveillance bevestigt of het influenzavirus de oorzaak van de IAZ is.

Ondanks de grote hoeveelheid informatie die dit surveillancesysteem oplevert, bleven sommige vragen onbeantwoord, zoals hoe vaak een luchtwegpathogeen wordt aangetoond bij personen zonder klachten van een respiratoire infectie (ARI) waaronder IAZ. Om die reden hebben wij in de periode van oktober 2000 tot oktober 2003 een aanvullend case-controleonderzoek gedaan.<sup>6</sup>

## **Methoden**

De Continue Morbiditeits Registratie Peilstations (CMR Peilstations) bestaat uit een representatieve groep van 67 huisartsen in 45 praktijken. In de praktijken is ongeveer

1% van de Nederlandse bevolking ingeschreven. De praktijkpopulaties zijn representatief voor de Nederlandse bevolking wat betreft leeftijd, geslacht, regio en mate van verstedelijking. De Peilstationartsen registreren gedurende de weekdays het aantal consulten en visites voor IAZ en andere ARI.

Ongeveer de helft van de peilstations heeft deelgenomen aan het case-controleonderzoek. Cases zijn patiënten met luchtwegklachten die de huisarts diagnosticeerde als IAZ of andere ARI. Het moest hierbij gaan om het eerste contact voor die klachtenepisode en de patiënt mocht in de voorafgaande 2 weken geen antibiotica of antivirale middelen hebben gebruikt. Controlepatiënten waren patiënten die de huisarts bezochten wegens andere klachten dan die van een luchtweginfectie. Zij mochten in de voorafgaande 2 weken geen symptomen van een luchtweginfectie hebben gehad en geen antibiotica of antivirale middelen hebben gebruikt en niet tot hetzelfde huishouden behoren als een case.

Cases en controlepatiënten werden in dezelfde week ingesloten en gematcht op leeftijdscategorie. Bij zowel cases als controlepatiënten namen de huisartsen een neuswat en twee keelwatten af. De neuswat en één keelwat stuurden zij op naar het RIVM-LIS en de tweede keelwat naar het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid in Tilburg.

Het RIVM-LIS onderzocht de watten op de aanwezigheid van virussen en *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* en *Chlamydomphila psittacim* kweek en PCR. In het Streeklaboratorium in Tilburg worden bacteriologische kweken ingezet volgens de standaardlaboratoriumprocedures waarmee alle pathogene bacteriën kunnen worden bepaald die *community-acquired* luchtweginfecties kunnen veroorzaken (exclusief *Bordetella pertussis* en *Legionella pneumophila*). Wij zijn ervan uitgegaan dat het per post verzenden van monsters naar het RIVM en het Streeklaboratorium Tilburg geen nadelige invloed heeft gehad op het resultaat van het microbiologisch onderzoek.<sup>7</sup>

## **Resultaten**

### **Onderzoekspopulatie**

De incidentie van IAZ- en ARI-consulten was respectievelijk 132 en 413 per 10.000 persoonjaren. De incidentie was bij 0-4-jarigen ruim 3 keer zo hoog als bij personen ouder dan 5 jaar.

In totaal zijn 645 cases (47% mannen) en 558 controlepatiënten (38% mannen) opgenomen in het case-controleonderzoek; hiervan voldeden respectievelijk 541

cases (84%) en 541 controlepatiënten (98%) aan de vooraf opgestelde inclusiecriteria.

De bemonsterde patiënten zijn niet gelijkmatig over de verschillende leeftijdsgroepen verdeeld. Het aantal deelnemers is het laagst in de jongste leeftijdsgroep van 0-4-jarigen (5%) en het hoogst in de leeftijdsgroep van 25-44-jarigen (38%). De resultaten zijn hiervoor gecorrigeerd.

De controlepatiënten consulteerden hun huisarts om zeer uiteenlopende redenen. Het ging zowel om consulten voor acute klachten als voor controle van bestaande aandoeningen. De cases zijn te onderscheiden in 166 patiënten met IAZ, 375 met een andere ARI en één met zowel IAZ als ARI.

Bijna 90% van de IAZ-cases had koorts; daarnaast hadden zij vaak last van hoesten, keelpijn, malaise en spierpijn. Voor ARI-cases was keelpijn het meest gerapporteerde symptoom (76%).

### Pathogenen

Een virale verwekker kon aangetoond worden bij 120 IAZ-cases (72%) en 200 ARI-cases (53%), al dan niet in combinatie met een bacterie. Bij 59 cases waren 2 virussen aanwezig en bij 9 cases zelfs 3. Ook 29% van de controlepatiënten bleek een virus onder de leden te hebben.

Bij IAZ-cases kwam het influenzavirus type A het meest voor (42%) en bij ARI-cases het rhinovirus (25%). Ook bij controlepatiënten werd het rhinovirus het meest aangetroffen (17%). Influenzavirus type B en het humaan metapneumovirus (hMPV) werden wel aangetoond bij cases, zowel IAZ als ARI, maar niet bij controlepatiënten. Het adenovirus en para-influenzavirus werden alleen aangetoond bij ARI-cases.

Ondanks de aanwezigheid van acute luchtwegklachten kon geen virale verwekker aangetoond worden bij 47% van de cases van 5 jaar en ouder en bij 25% van de cases jonger dan 5 jaar. Daarentegen werd wel een virus aangetoond voor 68% van de 0-4-jarige controlepatiënten die dus geen respiratoire klachten hadden en hetzelfde ging op voor 40% van de controlepatiënten van 5-14 jaar en 15% van de controlepatiënten van 15 jaar en ouder.

We beoordeelden de aanwezigheid van bacteriële pathogenen semi-kwantitatief. Bij 95 cases (18%) en 43 controlepatiënten (8%) toonden we, naast de commensale flora en eventuele opportunistische micro-organismen, een pathogene bacterie aan waarvan bekend is dat die *community acquired* luchtweginfecties kan veroorzaken.

Bèta-hemolytische streptokokken groep A bleken statistisch significant vaker voor te komen bij cases dan bij controlepatiënten ( $p < 0,001$ ). De overige bacteriën deden

zich bij cases in vrijwel gelijke mate voor als bij controlepatiënten.

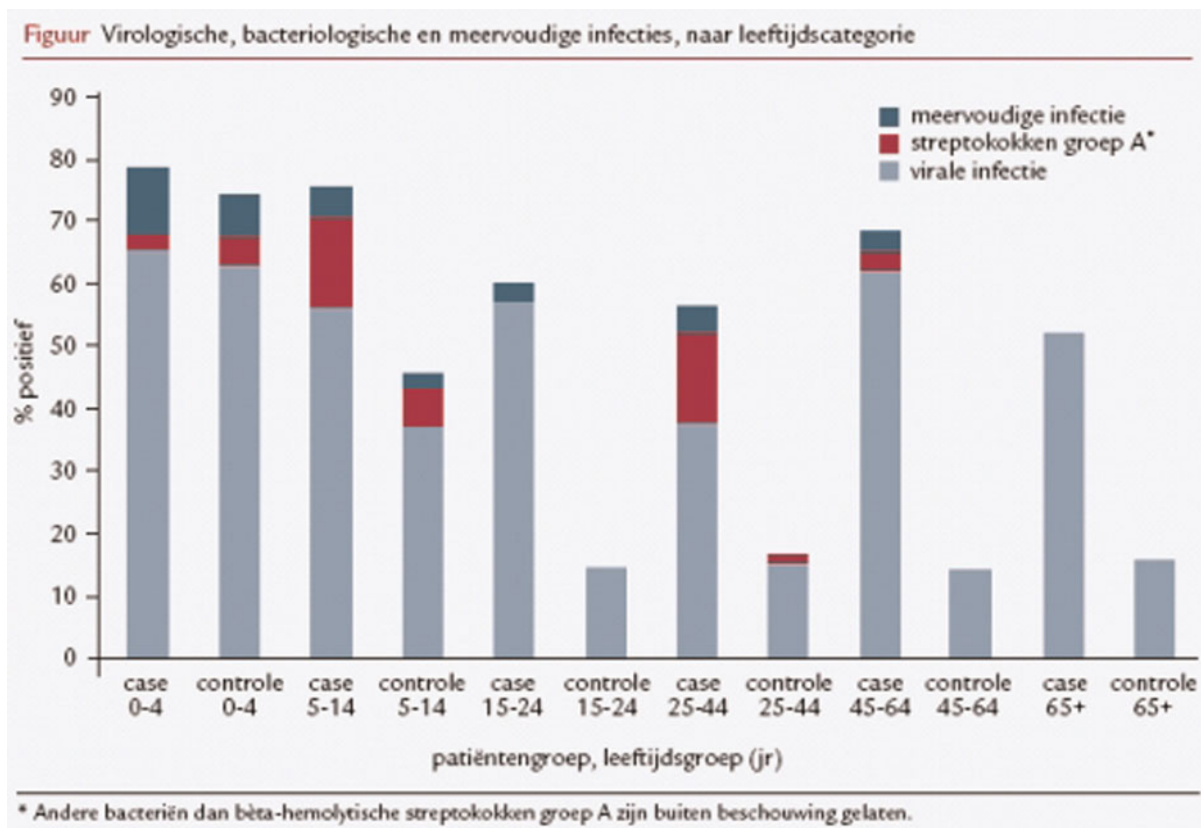
Ondanks de aanwezigheid van acute luchtwegklachten en een uitgebreid diagnostisch pakket kon bij 35% van de cases geen enkel mogelijk pathogeen aangetoond worden, terwijl bij 31% van de controlepatiënten wel een pathogeen vastgesteld werd. Bij 21 cases (4%) en 7 controlepatiënten (1%) werden bèta-hemolytische streptokokken groep A aangetoond in combinatie met een virus. Meervoudige infecties kwamen vaker voor bij cases dan bij controlepatiënten (*figuur*).

### Beschouwing

Ondanks de lage influenza-activiteit in de onderzoeksperiode en het ontmoedigingsbeleid van huisartsen was de incidentie van het aantal huisartsbezoeken vanwege luchtwegklachten aanzienlijk hoger dan die voor andere infectieziekten.<sup>8,14</sup> De ziektelast in de algemene bevolking is nog hoger, aangezien slechts een deel van de patiënten met luchtwegklachten hun huisarts bezoekt.<sup>2,8</sup> Net als voor veel andere infectieziekten geldt, was het aantal huisartsconsulten het hoogst in de jongste leeftijdsgroep.<sup>8-11</sup>

Virussen werden aangetoond bij 58% van de cases en bèta-hemolytische streptokokken groep A bij 11%. Bij 3% van de cases was er sprake van een combinatie van een virale infectie en een streptokokken-groep-A-infectie. Het influenzavirus kwam het meest voor bij IAZ-cases en het rhinovirus bij ARI-cases. Uit verscheidene onderzoeken is bekend dat het rhinovirus een veelvoorkomende verwekker is van luchtweginfecties met een hoge ziektelast.<sup>12-14</sup> Bij 35% van de cases konden we geen pathogeen aantonen. Door het gebruik van gevoeliger detectiemethoden, zoals PCR, en de opsporing van nog niet eerder ontdekte pathogenen zoals hMPV, is de onderdiagnostiek lager dan dat in eerdere onderzoeken.<sup>15,16</sup> Het percentage gemiste gevallen (42%) komt overeen met dat van een onderzoek bij ouderen van Graat et al.,<sup>17</sup> maar was hoger dan de 30% gevonden in een Fins onderzoek.<sup>18</sup> Dit lage percentage in Finland is mogelijk te verklaren door de onderzoekspopulatie die uit jongvolwassenen bestond. In ons onderzoek zagen wij namelijk dat het aantal gemiste diagnoses groter werd met het oplopen van de leeftijd.

In ons onderzoek konden wij bij 29% van de controlepatiënten een virus vaststellen; bij controlepatiënten jonger dan 5 jaar was dit zelfs 68%. Deze waarschijnlijk subklinisch verloopende infecties zullen een belangrijke bron van verspreiding van virussen vormen, vooral onder jonge kinderen. Zelfs virussen waarvan bekend is dat ze ernstige luchtwegklachten kunnen veroorzaken,



**Figuur** Virologische, bacteriologische en meervoudige infecties, naar leeftijdscategorie \* Andere bacteriën dan bèta-hemolytische streptokokken groep A zijn buiten beschouwing gelaten.

zoals het influenza- en RS-virus, zijn bij controlepatiënten aangetoond. Wij hebben de controlepatiënten na het consult niet in de tijd gevolgd; we kunnen dus niet uitsluiten dat een deel van hen in de incubatietijd van een ARI verkeerde en later alsnog klachten ontwikkelde. Maar dan gaat het waarschijnlijk om maximaal 10% van de controlepatiënten.

Van de onderzochte bacteriën werden alleen bèta-hemolytische streptokokken groep A significant vaker vastgesteld bij cases dan bij controlepatiënten. De aanwezigheid van de overige bacteriën lijkt dus geen causaal verband te hebben met de acute luchtwegklachten in de algemene populatie.

Dit onderzoek toont aan dat virussen de oorzaak zijn van de meeste acute luchtweginfecties. In het enkele geval dat antibiotica nodig zijn, kan meestal volstaan worden met een smalspectrumantibioticum.

Vrijwel alle patiënten met acute luchtweginfecties verwachten tijdens hun huisartsconsult uitleg en geruststelling.<sup>19</sup> Goede voorlichting over het spontane herstel en de oorzaak van acute luchtweginfecties, waardoor duidelijk wordt dat antibiotica veelal niet effectief zijn, leidt

waarschijnlijk tot een vermindering van het aantal huisartsconsulten.

#### Dankbetuiging

We danken alle deelnemende peilstationarissen en -assistentes en hun patiënten voor hun bijdrage aan het verzamelen van de gegevens, Marianne Heshusius en Wilma Kimman voor de verwerking van respectievelijk de klinische en bacteriologische gegevens, Hans van der Nat, Henk Boswijk, Louise Beens, Mariam Baghari en Chantal Baas voor het uitvoeren van de virologische onderzoeken en de laboranten van het Streeklaboratorium in Tilburg voor het bacteriologische onderzoek, Ron Altena en Ciska Röhrs voor het doen van de celkweken en de logistiek, Winette van den Brandhof voor haar epidemiologische ondersteuning aan het begin van het onderzoek en Yvonne van Duynhoven voor haar advies en kritische beoordeling van het manuscript.

#### Literatuur

- Bartelds AIM, Fracheboud J, Van der Zee J, redactie. The Dutch sentinel practice network: relevance for public health policy. Utrecht: NIVEL, 1989.
- Van den Brandhof WE, Bartelds AIM, Wilbrink B, Verweij C, Bijlsma K, Van der Nat H, et al. Surveillance of acute respiratory infections in general practices – The Netherlands, winters 1998/1999 and 1999/2000. Rapport nr. 217617003. Bilthoven: RIVM, 2001.

- Heijnen M-LA, Dorigo-Zetsma JW, Bartelds AIM, Wilbrink B, Sprenger MJW. Surveillance of respiratory pathogens and influenza-like illnesses in general practices – The Netherlands, winter 1997/98. *Eurosurveillance* 1999;4(7/8):81-4. Nieuwsbrieven influenza-surveillance. [www.influenza-centrum.nl](http://www.influenza-centrum.nl).
- Fleming DM, Zambon M, Bartelds AIM, De Jong JC. The duration and magnitude of influenza epidemics: a study of surveillance data from sentinel general practices in England, Wales and the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1999;15:467-73.
- Van den Brandhof WE, Bartelds AIM, Peeters MF, Wilbrink B, Heijnen M-LA. ARI-EL: een case-controle onderzoek naar Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn. Rapport nr. 217617006. Bilthoven: RIVM, 2002.
- Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. American Society for Microbiology. Washington: ASM, 2004.
- De Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Van Leeuwen NJ, Bartelds AIM, Van Duynhoven YTHP. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001;7:82-91.
- Fleming DM, Zambon M, Bartelds AIM. Population estimates of persons presenting to general practitioners with influenza-like illness, 1987-96: a study of the demography of influenza-like illness in sentinel practice networks in England and Wales, and The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2000;124:245-53.
- Bartelds AIM. *Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2002*. Utrecht: NIVEL, 2003.
- Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;12(6A):4S-12S.
- Monto AS. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am J Med* 1995;99(6B):24S-7S.
- Gwaltney JM. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;12(6A):13S-8S.
- Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections in upper respiratory tract in elderly living in the community: comparative, prospective, population based study on the burden of disease. *BMJ* 1997;315:1060-4.
- Van den Hoogen BG, De Jong J, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RAM. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine* 2001;7:719-24.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine* 2004;10:368-74.
- Graat JM, Schouten EG, Heijnen M-LA, Kok FJ, Pallast EGM, De Greeff SC. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1218-23.
- Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki, et al. Viruses and bacteria in etiology of common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539-42.
- Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJM. Antibiotics for acute respiratory tract symptoms: patients' expectations, GP's management and patients' satisfaction. *Fam Pract* 2004 Jun;21:234-7.