

# Is gekleurd sputum een reden om antibiotica voor te schrijven?

**Duiding:** T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

**Referentie:** Butler CC, Kelly MJ, Hood K, et al. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection. *Eur Resp J* 2011;38:119-25.

## Klinische vraag

Is gekleurd sputum en/of ziektegevoel geassocieerd met meer voorschrijven van antibiotica bij volwassenen met acute hoest of een vermoeden van lage luchtweginfectie. Leiden antibiotica in dat geval tot een snellere genezing?

## Achtergrond

Vaak zal de huisarts zich laten leiden door de kleur van het sputum of het ziektegevoel van de patiënt om al of niet antibiotica voor te schrijven voor de behandeling van een lage luchtweginfectie<sup>1</sup>. Anderzijds verwachten patiënten met purulent sputum vaker dat de huisarts antibiotica zal voorschrijven<sup>1,2</sup>. Zowel arts als patiënt gaan er dan van uit dat purulent sputum meer gepaard gaat met een bacteriële infectie en door antibiotica bestreden moet worden. Ook sommige richtlijnen zien purulent sputum als een belangrijk klinisch teken van een mogelijke ernstige luchtweginfectie<sup>3</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- rekrutering van 3402 patiënten in 14 eerstelijnsnetwerken (387 huisartsen) in 13 Europese landen van oktober 2006 tot maart 2007, gemiddelde leeftijd 47 jaar, 36% mannen, 15% met respiratoire en 9% met cardiovasculaire co-morbiditeit, 5% met diabetes
- inclusiecriteria: volwassen patiënten  $\geq 18$  jaar, acute of toegenomen hoest of een klinisch vermoeden van lage luchtweginfectie sinds  $\leq 28$  dagen
- exclusiecriteria: geen vermeld.

### Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek
- tijdens de eerste consultatie noteerden de artsen op een gestandaardiseerd formulier hoe de patiënten zich in het algemeen voelden (niet tot ernstig ziek) en in welke mate volgens de patiënt dertien andere symptomen aanwezig waren waaronder de aanwezigheid van sputum en de kleur van het sputum (doorzichtig of wit (normaal); geel of groen (gekleurd)); de artsen registreerden ook de voorgestelde behandeling, waaronder het al of niet voorschrijven van antibiotica
- tot het verdwijnen van de klachten (en tot maximum 28 dagen) beoordeelden de patiënten op een zevenpuntschaal ('geen last' tot 'slechter kan het niet') de aanwezigheid en de ernst van dertien symptomen; de scores van de verschillende symptomen werden samengeteld tot een globale symptoomscore (0-100).

### Uitkomstmeting

- verband tussen aanwezigheid van gekleurd (geel of groen of geel/groen) sputum of algemeen ziektegevoel (mild, matig of ernstig) en voorschrijven van antibiotica (univariate logistische regressie-analyse)
- verband tussen voorschrijven van antibiotica en genezing van symptomen naargelang de kleur van het sputum en het algemeen ziektegevoel (multivariate logistische regressie-analyse)
- correctie van de resultaten voor door de arts gerapporteerde symptomen, koorts, leeftijd, co-morbiditeit (cardiovasculair, respiratoir), aantal dagen vooraleer een arts te raadplegen, roken, eerstelijnsnetwerk.

### Resultaten

- 99% van de registratieformulieren door arts ingevuld, 80% van de patiëntdagboeken terugbezorgd; 2419 patiënten met bruikbare gegevens in de analyse opgenomen; 54% kreeg een antibioticum voorgeschreven
- patiënten met gekleurd sputum kregen driemaal meer antibiotica voorgeschreven dan patiënten zonder sputum (OR 3,2; 95% BI van 2,1 tot 5,0)
- patiënten die zich algemeen ziek voelden kregen niet meer antibiotica voorgeschreven dan patiënten die zich algemeen goed voelden ( $p=0,24$ )
- in alle subgroepen (geel of groen sputum, gekleurd sputum en licht tot ernstig ziektegevoel) genazen de patiënten die antibiotica kregen niet sneller dan de patiënten die geen antibiotica kregen.

### Besluit van de auteurs

Volwassen patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie en gekleurd sputum krijgen in de eerste lijn vaker antibiotica voorgeschreven dan patiënten die geen sputum produceren. De kleur van het sputum met of zonder algemeen ziektegevoel was niet geassocieerd met een snellere genezing door gebruik van antibiotica.

**Financiering van de studie:** 6th Framework Programme of the European Commission; Wales Office for Research and Development; de sponsers speelden geen rol in de opzet en de opvolging van de studie.

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee van de achttien auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's voor diverse redenen; één auteur is betrokken bij projecten/studies gefinancierd door de farmaceutische industrie.

### Methodologische beschouwingen

Deze studie is een heranalyse van een prospectief observationeel onderzoek naar de presentatie, behandeling en prognose van acute hoest in een grote eerstelijnsstudie-populatie in dertien verschillende Europese landen<sup>4</sup>. De studie sluit zeer goed aan bij de dagelijkse praktijk. Zo kozen de deelnemende huisartsen voor een bepaalde behandeling op basis van hun klinisch oordeel zonder daarbij technische onderzoeken te gebruiken. De beoordeling van het sputum gebeurde op basis van het verhaal van de patiënt. Deze weinig objectieve en weinig controleerbare werkwijze kan enerzijds als een zwakte beschouwd worden, maar anderzijds is ze meer compatibel met wat in de dagelijkse praktijk gebeurt. Voor de follow-up gebruikte men een gevalideerde symptoomvragenlijst die werd ingevuld door de patiënten. In een vroegere RCT is aangetoond dat dit meetinstrument in staat is om verandering en verschil in verandering te detecteren<sup>5</sup>. Bovendien bleek uit de hier besproken studie dat de symptoomscore van de patiënten zeer goed overeenkomt met het oordeel van de artsen over algemeen ziektegevoel. De evolutie van de symptomen werd niet beoordeeld door de arts die de behandeling had ingesteld wat een belangrijke bron van bias uitsluit. De follow-up van de studie was zeer goed: een bijna volledige registratie door de huisartsen en 80% van de patiënten bezorgden hun symptoomdagboek terug.

Nochtans geven de auteurs aan dat er onvoldoende gegevens waren om met voldoende power een verschil in voorschrijven van antibiotica te kunnen aantonen. Door de observationele opzet van deze studie is het bovendien onmogelijk om harde uitspraken te doen over het effect van antibiotica. We weten dat ongeveer de helft van de patiënten een antibioticum voorgeschreven kreeg, maar er zijn geen gegevens over welk type antibioticum en over het reële gebruik ervan.

Een ander probleem schuilt in de sterke heterogeniteit van de studiepopulatie. De auteurs controleerden wel voor mogelijke confounders zoals respiratoire co-morbiditeit (astma en COPD) en met deze laatste groep van patiënten werd zelfs een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd.

### Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie tonen aan dat volwassen patiënten die de huisarts contacteren omwille van acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie, meer antibiotica krijgen voorgeschreven wanneer ze daarbij ook gekleurd sputum produceren. Daarmee wordt bevestigd wat reeds in vroegere studies is aangetoond. In het kader van luchtweginfecties schrijven artsen twee- tot viermaal meer antibiotica voor wanneer er ook sputum<sup>6</sup> of gekleurd sputum<sup>7-10</sup> geproduceerd wordt.

In een vroegere analyse van dezelfde studie werd reeds aangetoond dat er geen klinisch relevant verband bestaat tussen het voorschrijven van antibiotica en symptoomverbetering bij patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie<sup>4</sup>. Dat hoeft ons niet te verwonderen aangezien verschillende RCT's reeds hebben aangetoond dat antibiotica versus placebo geen invloed hebben op de klinische verbetering<sup>11</sup>. Wat deze studie wel uniek maakt is dat ze kon aantonen dat ook bij patiënten met gekleurd sputum en/of algemeen ziektegevoel, genezing niet geassocieerd was met het gebruik van antibiotica. De aanwezigheid van astma en COPD had geen invloed op de resultaten. Deze subgroepanalyse had wel te weinig power om hierover iets

te kunnen besluiten. Deze studie suggereert ook dat gekleurd sputum niet geassocieerd mag worden met een bacteriële infectie. Daarmee bevestigt ze de lage specificiteit (0,46; 95% BI van 0,038 tot 0,79) van gekleurd sputum om de aanwezigheid van bacteriën aan te tonen<sup>12</sup>.

### Besluit Minerva

Deze observationele studie toont aan dat het voorschrijven van antibiotica bij volwassen patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie en met gekleurd sputum en algemeen ziektegevoel, niet geassocieerd is met een snellere genezing.

### Voor de praktijk

In de aanbeveling van Domus Medica wordt voor de behandeling van acute hoest geen onderscheid gemaakt tussen productieve en niet-productieve hoest. Na uitsluiting van een pneumonie maakt een antibioticum geen verschil wat betreft de duur van de (productieve) hoest of de beperkingen bij werk of andere activiteiten. Met uitzondering van immunogecompromitteerde patiënten wegen de mogelijke voordelen niet op tegen de nadelen (ongewenste effecten, resistentievorming). De aanbeveling pleit er verder voor om de patiëntverwachtingen correct na te vragen, de patiënt gerust te stellen en informatie te geven over de oorzaak en de duur van de klachten en desgevallend uit te leggen waarom een antibioticum niet nodig is<sup>13</sup>. De hier besproken studie bij patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie (99,8% van de geïncludeerde patiënten had hoest als symptoom) stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Uit deze studie kunnen we echter niets besluiten over het klinische belang van purulent sputum bij personen met COPD. De BAPCOC-aanbeveling over acute COPD-exacerbaties stelt voor om antibiotica te reserveren voor COPD-patiënten met een ernstige exacerbatie waarbij ondermeer purulent sputum aanwezig is<sup>14</sup>.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)