

RIVM rapport 217617 006

**ARI-EL: een case-controle onderzoek naar
Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn**
Tussenrapportage over okt. 2000 t/m sept. 2001

W.E. van den Brandhof¹, A.I.M. Bartelds², M.F.
Peeters³, B. Wilbrink⁴, M.L.A. Heijnen¹

2001/2002

¹ RIVM- Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, Bilthoven

² Nederlands Instituut voor Onderzoek in de Gezondheidszorg
(NIVEL), Utrecht

³ Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Tilburg

⁴ RIVM - Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en
Screening, Bilthoven

W.E. van den Brandhof
A.I.M. Bartelds

M.F. Peeters

B. Wilbrink

M.L.A. Heijnen

Data analyse, schrijven rapport
Projectleider CMR-peilstationnetwerk,
kritisch beoordelen rapport
Coördinatie bacteriologische analyses,
kritisch beoordelen rapport
Coördinatie virologische analyses,
kritisch beoordelen rapport
Projectleider, kritisch beoordelen
rapport

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Directie Gezondheidsbeleid (GZB) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), in het kader van project V/217617/01, Respiratoire infecties: surveillance en epidemiologie, mijlpaal tussenrapportage ARI-EL studie, plandatum 28 februari 2002.

Abstract

In October 2000 the ARI-EL study was launched: a case-control study on acute respiratory infections (ARI) in general practitioner (GP) patients with the aim of gaining insight into: 1) the incidence and aetiology of ARI, 2) risk factors for contracting ARI and 3) health-care demand and burden of illness due to ARI. For this study the GPs from the Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL) register all patients consulting them for ARI. Weekly, GPs sample one case, defined as one of the patients consulting them with complaints of ARI, and one control, defined as a patient consulting them without complaints of ARI. The samples are analysed at the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) in Bilthoven for respiratory viruses by culture and PCR, and for respiratory bacteria by culture at the Regional Laboratory of Public Health in Tilburg. Participating patients filled in a questionnaire at home. The background and methods of the ARI-EL study are presented in this interim report, along with some of the preliminary results of the first study year.

Sampling took place for 203 cases and 215 controls applying the criteria defined for this study. In 53% of samples from the cases, viruses were detected, compared to 19% of the samples from the controls. Influenza virus and rhino-virus were detected significantly more often in the cases than in the controls. Bacteria were often detected in the same measure in the cases and controls. Only β -haemolytic streptococci group A were significantly more often detected in the cases. In 31% of the cases and in 67% of the controls no micro-organisms other than the commensal flora were detected.

The study has been found to be feasible, despite the burden for the GPs. It will continue until at least September 2002 to enable us to collect sufficient data for statistical analyses, and consequently to summon sufficient power to draw conclusions. Then this exceptional study will provide information on the yearly and seasonal incidence of ARI and associated pathogens, the burden of illness, the ARI health-care demand and the risk factors for contracting ARI.

Inhoud

SAMENVATTING	5
SUMMARY	6
AFKORTINGEN	7
1 ACHTERGROND	9
1.1 BESCHRIJVING NIVEL/RIVM RESPIRATOIRE SURVEILLANCE	9
1.2 RESULTATEN NIVEL/RIVM RESPIRATOIRE SURVEILLANCE	9
2 VRAAGSTELLING	11
3 METHODEN	15
3.1 CASE- EN CONTROLE DEFINITIES	15
3.2 REGISTRATIE VAN ARI (INCLUSIEF IAZ)-CONSULTEN	17
3.3 MONSTERNAME	17
3.4 MICROBIOLOGISCHE ANALYSES	18
3.5 VRAGENLIJSTEN	18
3.6 PERIODE EN DUUR VAN GEGEVENSVERZAMELING	19
3.7 STATISTISCHE ANALYSES	19
4 RESULTATEN	21
4.1 REGISTRATIE VAN ARI (INCLUSIEF IAZ)-CONSULTEN	21
4.2 REPRESENTATIVITEIT VAN DE ARTSEN	23
4.3 AANTAL MONSTERS	24
4.4 REPRESENTATIVITEIT VAN DE MONSTERS	28
4.5 RESULTATEN MICROBIOLOGISCH ANALYSES	30
4.5.1 <i>Virologische bevindingen</i>	30
4.5.2 <i>Bacteriologische bevindingen</i>	36
4.5.3 <i>Virologische en bacteriologische meervoudige infecties</i>	41
4.5.4 <i>Virologische en bacteriologische bevindingen gecombineerd</i>	42
4.6 VRAGENLIJSTEN	45
5 BESCHOUWING	47
DANKWOORD	49
LITERATUUR	50

Bijlagen

BIJLAGE I	VERZENDLIJST	53
BIJLAGE II	DE LUCHTGEEST ARIËL	55
BIJLAGE III	WEEKSTAAT	56
BIJLAGE IV	INZENDFORMULIER BIJ MONSTERS VOOR VIROLOGIE	57
BIJLAGE V	TE BEPALEN PATHOGENEN	58
BIJLAGE VI	VRAGENLIJST CASES	59
BIJLAGE VII	VRAGENLIJST CASES NA AFLOOP JAAR 1	68
BIJLAGE VIII	VRAGENLIJST NIVEL-PEILSTATIONARTSEN NA AFLOOP JAAR 1	69
BIJLAGE IX	SCHATTING BENODIGDE STEEKPROEFOMVANG	71
BIJLAGE X	REDENEN AFVALLEN OBSERVATIES	72
BIJLAGE XI	OVERIGE OPPORTUNISTISCHE MICRO-ORGANISMEN	74

Samenvatting

Vanaf oktober 2000 is de Nederlandse influenza-surveillance tijdelijk uitgebreid tot een case-controlle onderzoek naar Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn: de ARI-EL studie. Deze uitbreiding heeft tot doel om bij huisartspatiënten meer inzicht te krijgen in het vóórkomen, de verwekkers en risicofactoren van en de zorgvraag en ziektelast tengevolge van acute luchtweginfecties zoals verkoudheid, griep en longontsteking.

Huisartsen van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (NIVEL) registreren alle patiënten die hen consulteren vanwege klachten van een acute luchtweginfectie. Daarnaast bemonsteren de huisartsen wekelijks één zogenaamde case, een patiënt die de huisarts consulteert vanwege klachten van een acute luchtweginfectie en daarnaast één zogenaamde controle, een persoon zonder klachten van een acute luchtweginfectie die ongeveer even oud is als de case. De monsters worden op het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) onderzocht op virussen en op het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Tilburg op bacteriën. Daarnaast ontvangen de case en de controle een vragenlijst om thuis in te vullen.

In dit rapport zijn de achtergrond en de gebruikte methoden van de studie beschreven. Daarnaast worden enkele voorlopige resultaten van het eerste studiejaar besproken.

De huisartsen bemonsterden 203 cases en 215 controles die aan de criteria voldeden. Bij 46% van de cases is een virus aangetoond, bij 16% een bacterie en bij 7% beide. Bij 31% van de cases is geen ziekteverwekker aangetoond. Zoals verwacht werd bij controles vaker geen ziekteverwekker aangetoond (bij 67%). Ondanks dat de controles geen klachten hadden van een acute luchtweginfectie werd bij een derde van hen toch een virus, een bacterie of beide gevonden.

Het blijkt haalbaar te zijn de studie uit te voeren zoals gepland. Voldoende patiënten blijken vrijwillig te willen deelnemen en voldoende artsen doen mee ondanks de drukte in de huisartspraktijk.

Summary

From October 2000 the Dutch influenza surveillance is temporarily expanded to a case-control study on acute respiratory infections (ARI) in general practitioner (GP) patients: the ARI-EL study. Aim is to gain insight in the incidence and aetiology of ARI, in risk factors for ARI and in health care demand and burden of illness due to ARI.

GPs from the Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL) register all patients consulting for ARI. Weekly, they sample one case, defined as a patient who consults for complaints of ARI, and one control, defined as a patient consulting without complaints of ARI. The samples are analysed at the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM) for respiratory viruses by culture and PCR, and for respiratory bacteria by culture at the Regional Laboratory of Public Health in Tilburg. Participating patients fill in a questionnaire at home. In this report the background and methods of the ARI-EL study are presented. Furthermore, part of the preliminary results of the first study year are presented.

203 cases and 215 controls, applying to the criteria, were sampled. In 93 samples of cases (46%) one or more viruses were detected, in 33 samples (16%) one or more bacteria and in 14 samples (7%) both a virus and a bacteria. Of the viruses, rhinovirus, influenza virus and coronavirus were detected most frequently. β -haemolytic streptococci was the bacteria detected most frequent. In controls, statistically significant fewer viruses were detected; in 19% of the swabs of controls a virus was found. Influenza virus and rhinovirus were detected significantly less frequent in controls than in cases. Bacteria were detected equally often in cases and controls. Only β -haemolytic streptococci group A were detected significantly more often in cases. In 31% of the cases and in 67% of the controls no micro-organisms, other than the commensal flora, were detected.

It appears the study is feasible, despite the burden for the GPs. The ARI-EL study continues until at least September 2002 to obtain sufficient data for statistical analyses with sufficient power to draw conclusions. The loss of data by applying the precise case and control definitions plus the fact that winter 2000/2001 was an extremely calm influenza season emphasise the need for data collection during a sufficiently long period. Then this unique study will provide information on the yearly and seasonal incidence of ARI and associated pathogens, the burden of illness of ARI and health care demand and risk factors for ARI.

Afkortingen

ARI	ziektebeeld tengevolge van een acute respiratoire infectie (alle IAZ is ook ARI, slechts een deel van ARI is ook IAZ)
ARI-EL	Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn
CIE	Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie
CMR	Continue Morbiditeits Registratie
IAZ	influenza-achtig ziektebeeld
LIS	Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening
NIC	Nationaal Influenza Centrum (afdeling Virologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam)
NIVEL	Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
PCR	polymerase chain reaction
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RS-virus	respiratoir syncytieel virus

1 Achtergrond

Sinds winter 1992/93 wordt door het RIVM in samenwerking met het NIVEL een surveillance naar acute respiratoire infecties, inclusief influenza-achtige ziektebeelden, bij huisartsenpatiënten uitgevoerd. Vanaf oktober 2000 is deze surveillance tijdelijk uitgebreid tot de ARI-EL studie: een case-controlle onderzoek naar Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn. Ariël is tevens de luchtgeest van Prospero's eiland in de Griekse methodologie (bijlage II). In dit rapport worden de achtergrond en de gebruikte methoden van de studie beschreven. Daarnaast worden enkele resultaten van het eerste jaar (week 40 in 2000 tot en met week 39 in 2001) besproken. Uitgebreide data-analyse en bediscussiëring zal plaatsvinden na completering van de studie.

1.1 Beschrijving NIVEL/RIVM respiratoire surveillance

In het kader van early-warning voor influenza registreren de huisartsen van het NIVEL-CMR-peilstationnetwerk sinds 1970 alle patiënten die hen consulteren voor een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) naar leeftijd en week¹. De praktijkpopulatie van de NIVEL-peilstationartsen omvat 1% van de Nederlandse bevolking en is representatief voor wat betreft leeftijd, geslacht, regio en urbanisatiegraad. Omdat op basis van klinische symptomen niet duidelijk is door welk pathogeen de ziekte is veroorzaakt, neemt sinds winter 1992/93 circa 75% van de peilstationartsen een keel/neuswat af bij een aselekt deel van hun patiënten met een IAZ of een ziektebeeld van een andere acute respiratoire infectie (ARI). Deze monsters worden op het RIVM-LIS (Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening) onderzocht op respiratoire virussen, *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae* met behulp van viruskweek en PCR (polymerase chain reaction)^{2,3}. Gekozen is om de monsters niet op bacteriën te onderzoeken omdat geschat is dat virussen bij 70% van alle ARI in de populatie aangetoond worden en bacteriën bij slechts 8% van alle ARI⁴. Ieder monster gaat vergezeld van een inzendformulier met daarop informatie over afnamedatum, eerste ziektedag, leeftijd en geslacht van de patiënt, symptomen, diagnose, voorschrift zanamivir (sinds januari 2000), influenzavaccinatiestatus en enkele risicofactoren².

1.2 Resultaten NIVEL/RIVM respiratoire surveillance

Deze NIVEL/RIVM respiratoire surveillance draagt in belangrijke mate bij aan early-warning voor influenza in Nederland^{5,6}. 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. Nadere karakterisering van de influenzavirusisolaten op de afdeling Virologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam (het NIC - Nederlands Influenza Centrum) geeft, samen met nadere karakterisering van isolaten van (poli-)klinische patiënten afkomstig van virologische laboratoria uit het hele land, inzicht in de mate van overeenkomst tussen de circulerende influenzavirusstammen en de stammen in het influenzavaccin⁷. Daarnaast is

virologische surveillance essentieel voor vroege identificatie van nieuwe influenzavirus-stammen.

Verder levert deze surveillance informatie op over welke respiratoire virussen (inclusief *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae*) in welke frequentie aangetroffen worden bij personen die hun huisarts consulteren voor een IAZ of een ziektebeeld van een andere ARI. Deze kennis is van belang voor effectieve preventie en controle van ARI (inclusief IAZ). Zo wordt bijvoorbeeld over de hele winter gezien in circa 30% van de monsters van IAZ-patiënten daadwerkelijk influenzavirus aangetoond; dit percentage stijgt tot 60-70% tijdens de piek van de jaarlijkse influenza-epidemie. Deze bevinding kan bijdragen aan het weerleggen van claims van influenzavaccin-falen⁸. Verder ondersteunt de bevinding dat in ruim de helft van de monsters een virus wordt gedetecteerd een restrictief beleid in het voorschrijven van antibiotica. Dat is gewenst, zeker met het oog op de (tot nu toe?) vooral in andere landen toenemende prevalentie van antibiotica-resistentie⁹. Zo is in het Verenigd Koninkrijk in november 1999 een nationale campagne gestart die patiënten adviseert om antibioticagebruik te vermijden bij verkoudheden, hoesten en zere kelen¹⁰.

De surveillance maakt incidentieschattingen mogelijk (ook naar leeftijd, week/periode, urbanisatiegraad en regio) van huisartsconsulten vanwege IAZ, van respiratoire virussen geassocieerd met IAZ en van influenzavirusinfecties in de bevolking (met aannames). Verder is voor rhino-, entero- en respiratoir syncytieel virus (RS-virus) detectie met PCR vergeleken met viruskweek. Voor deze virussen is PCR gevoeliger gebleken dan viruskweek¹¹⁻¹³: zo werd bijvoorbeeld in winter 1999/2000 tussen 69% en 100% van de rhinovirussen, van het RS-virus en van de enterovirussen alleen met PCR aangetoond². Tot slot levert deze surveillance informatie over de frequentie van voorkomen van bepaalde symptomen, diagnoses en enkele risicofactoren bij IAZ, andere ARI-ziektebeelden en luchtwegpathogenen. Dit kan aanwijzingen geven over mogelijke doelgroepen voor (te ontwikkelen) vaccins (zoals tegen RS-virus en (para-) influenzavirus) en antivirale middelen (zoals tegen influenza- en rhinovirusinfecties).

2 Vraagstelling

De NIVEL/RIVM respiratoire surveillance levert veel bruikbare informatie op, maar er bestaan nog enkele vragen. Vanaf 2 oktober 2000 is daarom de surveillance tijdelijk uitgebreid tot de ARI-EL studie: een case-controle onderzoek naar Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn. Met behulp van de ARI-EL studie trachten wij de volgende vragen te beantwoorden.

a) *Wat is de incidentie van respiratoire virussen (inclusief *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae*) geassocieerd met ARI (anders dan IAZ) bij huisartspatiënten (ook naar geslacht en leeftijd)?*

We weten nu de *frequentie* van voorkomen van respiratoire virussen (inclusief *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae*) geassocieerd met ARI (anders dan IAZ) bij huisartspatiënten, maar omdat de peilstationarissen niet registreren hoeveel ARI-patiënten zij zien, kunnen we deze frequenties niet omzetten in incidenties en geen goede vergelijkingen maken tussen pathogenen, leeftijdscategorieën, mannen en vrouwen, regio's en met andere landen (zoals wel mogelijk is voor IAZ).

b) *Wat is de incidentie van verschillende respiratoire virusinfecties in de bevolking?*

Vanwege het ontbreken van een incidentieschatting van respiratoire virussen geassocieerd met ARI-huisartsconsulten is het ook niet mogelijk om een voorzichtige schatting (met aannames) te maken van het vóórkomen van bijvoorbeeld RS-virusinfecties en rhinovirusinfecties in de bevolking zoals we wel kunnen voor influenzavirusinfecties.

c) *Wat is de jaar- en seizoensincidentie van respiratoire virussen (inclusief *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae*) geassocieerd met ARI (inclusief IAZ) bij huisartspatiënten en in de bevolking (ook naar geslacht en leeftijd)?*

We hebben nu informatie over het vóórkomen van verschillende pathogenen in de winterperiode. Respiratoire pathogenen komen vaak seizoensgebonden voor. Influenza- en RS-virus inderdaad voornamelijk in de winter in een gematigd klimaat, maar para-influenzavirussen bijvoorbeeld vooral in het voorjaar en de zomer en rhinovirussen mogelijk het hele jaar door.

d) *Wat is de incidentie van respiratoire bacteriën geassocieerd met ARI (inclusief IAZ) bij huisartspatiënten en in de bevolking (ook naar geslacht, leeftijd)?*

In een Amerikaanse studie werd 8% van ARI in de populatie aan bacteriën toegeschreven (en 70% aan virussen)⁴. Deze studie is echter uitgevoerd tussen 1971 en 1980; mogelijk zijn de bepalingmethoden nu beter waardoor het percentage bacteriële ARI hoger zou kunnen zijn. In het kader van de NIVEL/RIVM respiratoire surveillance is in winter 1996/97 een pilot-studie uitgevoerd waarin 29% (159 van 541) van de keel/neuswatten (50-60% afkomstig van IAZ-patiënten, de rest van andere ARI-patiënten) ook op bacteriën is onderzocht: in 9% (14 van 159) van de onderzochte monsters was een bacterie het enige mogelijk pathogene micro-

organisme dat werd gedetecteerd en in 8% (12 van 159) van de onderzochte monsters werd een bacterie plus een virus aangetoond. Deze pilot-studie liep van november tot en met half juli¹⁴.

e) Hoe vaak en bij welke ARI- (inclusief IAZ-) patiënten worden door de huisarts medicijnen voorgeschreven, thoraxfoto's gemaakt en doorverwezen naar een specialist?

Dergelijke informatie geeft inzicht in de zorgvraag en -kosten van ARI (inclusief IAZ). Deze worden geacht hoog te zijn maar momenteel zijn weinig kwantitatieve gegevens beschikbaar voor Nederland. Vanwege het recent beschikbaar komen van zanamivir (een antiviraal middel tegen influenza) en de mogelijkheid van beïnvloeding van de IAZ-surveillance hierdoor (mogelijk gaan personen met IAZ-klachten, die daarvoor eerst niet naar hun huisarts gingen, nu wel, waardoor de IAZ-registratie iets anders zou kunnen meten dan vóór het beschikbaar komen van zanamivir) wordt sinds 1 januari 2000 informatie verzameld over verzoeken en voorschriften voor zanamivir.

f) Wat is de ziektelast van ARI (inclusief IAZ)?

Deze wordt geacht groot te zijn maar weinig kwantitatieve gegevens zijn beschikbaar voor Nederland.

g) Hoe vaak wordt een luchtwegpathogeen aangetoond bij personen zonder klachten van een ARI (inclusief IAZ)?

Voor respiratoire virussen is niet goed bekend hoe vaak ze asymptomatische infecties veroorzaken. De weinige (oude) informatie die bestaat, is gebaseerd op kweek. Aangezien PCR gevoeliger is dan kweek^{2,3,11-13,15-17} en ook in de dagelijkse klinische praktijk steeds meer gebruikt zal gaan worden¹⁸, kan nu een nauwkeurigere schatting gemaakt worden van het vóórkomen van asymptomatische infecties. Een positieve PCR betekent dat een stukje genetisch materiaal (ter grootte van de afstand tussen de primers) intact aanwezig is en kan dienen als template voor de PCR. De betreffende persoon is dus ooit met het virus besmet geweest. Er is nog slechts beperkte informatie over hoe lang viraal RNA gedetecteerd kan worden na een infectie, maar de beschikbare data wijzen erop dat het een recente infectie zal betreffen (maximaal 4 weken geleden)¹⁴. Bij bacteriën is meer dan bij virussen bekend over asymptomatische infecties (dragerschap), maar de frequentie is sterk populatie-afhankelijk (leeftijd, regio en seizoen).

Het bemonsteren van personen zonder klachten levert informatie over hoe vaak en bij wie asymptomatische acute respiratoire infecties voorkomen in de Nederlandse populatie van huisartspatiënten. Het geeft inzicht of een reservoir bestaat van een bepaalde verwekker in de mens zonder luchtwegklachten en zo ja hoe groot. Deze informatie is nodig om bijvoorbeeld de verspreiding van een bepaalde luchtweginfectie te kunnen modelleren, om bijvoorbeeld het effect van verschillende vaccinatiestrategieën te bestuderen. Het levert ook inzicht in welke risicofactoren in welke mate geassocieerd zijn met de ziektebeelden ARI en IAZ, met de verschillende verwekkers en met dubbelinfecties. Dit kan aanknopingspunten opleveren voor het stellen van de juiste diagnose en voor preventieve maatregelen en het kan bijdragen aan het definiëren van doelgroepen voor vaccinatie, antivirale middelen en antibiotica.

h) Wie krijgt wel luchtwegklachten en wie niet binnen de groep personen waarbij een pathogeen wordt aangetoond?

In welke mate zijn de in de literatuur beschreven risicofactoren voor ARI (inclusief IAZ)^{19,20} voor Nederlandse huisartspatiënten van toepassing en bestaan er verschillen tussen pathogenen en leeftijdscategorieën?

3 Methoden

De ARI-EL studie wordt uitgevoerd door het RIVM, het NIVEL en het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Tilburg. De projectleider is gestationeerd op het RIVM (Heijnen, CIE).

De studie wordt uitgevoerd in samenwerking met het NIVEL-CMR-peilstationnetwerk omdat

- de studie dan gekoppeld kan worden aan de bestaande influenzasurveillance die van groot belang is voor early-warning, zeker gezien de dreiging van een influenzapandemie,
- deze artsen ervaring hebben met onderzoek, en zelfs met case-control onderzoek (namelijk naar gastro-enteritis²¹),
- het NIVEL-CMR-peilstationnetwerk representatief is voor de Nederlandse bevolking wat betreft regio, leeftijd, geslacht en urbanisatiegraad.

Er is samengewerkt gezocht met het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid in Tilburg omdat zij grote expertise en veel ervaring heeft met onder meer bacteriologische bepalingen.

3.1 Case- en controle definities

Een case is gedefinieerd als een persoon die voldoet aan de volgende voorwaarden:

- De case moet de huisarts consulteren wegens luchtwegklachten;
- De huisarts stelt de diagnose ARI;
- Het moet het eerste bezoek zijn van de persoon voor de betreffende episode van luchtwegklachten;
- De ziekte mag niet langer dan vijf dagen geleden begonnen zijn;
- De case mag in de twee weken voorafgaand aan het betreffende huisartsbezoek geen antivirale middelen of antibiotica hebben gebruikt.

Niet onder deze definitie vallen bijvoorbeeld heesheid door schreeuwen, of een loopneus vanwege een allergie of hooikoorts.

De diagnose ARI moet gesteld worden bij een persoon met een acute infectieuze respiratoire aandoening, waarbij tenminste één van de volgende symptomen aanwezig is: hoesten, neusverkouden, keelpijn.

Acuut is gedefinieerd als een prodromaal stadium van maximaal 4 dagen. Een verhoging van lichaamstemperatuur kan meewegen in de diagnosestelling (maar dat hoeft niet). *Infectieus* is *niet* gedefinieerd als koorts (een gemeten lichaamstemperatuur boven een bepaalde waarde) omdat (a) de huisarts de lichaamstemperatuur vaak niet meet, (b) onbekend is hoe nauwkeurig het gemeten is als de patiënt dat zelf heeft gedaan en (c) ook bij personen zonder koorts respiratoire pathogenen aangetroffen worden^{14,22,23}.

In de definitie vormt IAZ een deelverzameling van ARI.

Binnen zeven dagen nadat een case is bemonsterd, bemonstert de arts tevens een controle (bij voorkeur de eerstvolgende huisartspatiënt die aan de voorwaarden voldoet). Een controle is gedefinieerd als een persoon die voldoet aan de volgende voorwaarden:

- De controle moet de huisarts consulteren wegens andere klachten dan die van een acute luchtweginfectie;
- De controle mag geen klachten van een acute luchtweginfectie hebben noch hebben gehad in de twee voorafgaande weken;
- Een persoon met chronische luchtwegklachten waarbij niet de indruk bestaat dat sprake is van een acute luchtweginfectie, komt wél in aanmerking als controle;
- De controle moet tot dezelfde leeftijdscategorie behoren als de case: 0 tot en met 4 jaar, 5 tot en met 14 jaar, 15 tot en met 24 jaar, 25 tot en met 44 jaar, 45 tot en met 64 jaar en 65 jaar of ouder;
- De controle mag geen deel uit maken van hetzelfde huishouden als de case (de kans is dan te groot dat de controle is blootgesteld aan hetzelfde pathogeen als de case);
- De controle mag in de twee weken voorafgaand aan het betreffende huisartsbezoek geen antivirale middelen of antibiotica heeft gebruikt.

Gematched wordt dus op leeftijdscategorie en op periode waarin het huisartsbezoek viel. Matchen op leeftijdscategorie is nodig omdat de resultaten van de huidige surveillance laten zien dat verschillen bestaan tussen leeftijdscategorieën wat betreft voorkomen van ARI, IAZ, bepaalde pathogenen en in het diagnostisch deficit. Daarom is het belangrijk dat de groepen cases en controles een vergelijkbare leeftijdsverdeling hebben. De voorgestelde indeling van leeftijdscategorieën weerspiegelt de soorten risico's: jonge kinderen, schoolgaande kinderen, adolescenten, ouders met jonge kinderen, oudere volwassenen en ouderen. Matchen op periode is nodig in verband met het seizoensgebonden voorkomen van respiratoire pathogenen. Het werkt ook handig in de praktijk. Automatisch wordt ook gematched op praktijk en dus woongebied.

Gekozen is voor één controle per case, ondanks het feit dat meer controles per case zorgen dat je iets minder cases nodig hebt. De reden voor deze keuze is dat uit het gastro-enteritis case-controle onderzoek is gebleken dat de artsen moeite hebben om voldoende controles te werven voor onderzoek²⁴.

Er zullen controles zijn die al een ARI gehad hebben en mogelijk dus al immuun zijn. Omdat in een dergelijk geval onbekend is met welk micro-organisme de persoon besmet is geweest moet dit geaccepteerd worden. In ieder geval zijn personen die in de afgelopen 2 weken luchtwegklachten hebben gehad uitgesloten van deelname aan de studie.

Iemand die als controle gekozen is, kan korte tijd later zelf klachten krijgen die horen bij de case-definitie (m.a.w. zelf 'case' worden) omdat hij/zij al besmet was met een respiratoir pathogeen maar nog in de incubatieperiode verkeerde (met die klachten kan de persoon vervolgens al dan niet naar de huisarts gaan). In een case-controle studie bij ouderen die

dagelijks eventuele ARI-klachten noteerden in een dagboekje kwam dit slechts sporadisch voor: 8 van 99 controles (8%) ontwikkelden klachten van een ARI binnen 2 maanden na bemonstering. In 4 van hen werd met behulp van PCR rhinovirus (2 keer) of coronavirus OC43 (twee keer) aangetoond. Dit betrof hoogstwaarschijnlijk sub-klinische infecties omdat zij pas 21, 50, 54 en 54 dagen na bemonstering ARI-klachten kregen²⁵. Bovendien zou dit fenomeen als het optreedt leiden tot een onderschatting van een eventueel verschil tussen cases en controles.

3.2 Registratie van ARI (inclusief IAZ)-consulten

Alle NIVEL-CMR-peilstationartsen registreren naast IAZ- nu ook andere ARI-consulten gedurende het hele jaar op de weekstaat (bijlage III). Zij dienen alleen op weekdays te registreren, inclusief telefonische consultaties door de arts zelf.

Vanwege de continuïteit van de IAZ-registratie (vanaf 1970) en de influenza-surveillance worden IAZ- en andere ARI-consulten apart geregistreerd. Voor IAZ is toendertijd de volgende definitie gegeven^{1,26}:

- De ziekte dient een acuut begin te hebben (een prodromaal stadium van maximaal 3 à 4 dagen);
- De (rectaal gemeten) lichaamstemperatuur is minimaal 38 °C;
- Tenminste één van de volgende symptomen is aanwezig: hoest, coryza, zere keel, frontale hoofdpijn, retrosternale pijn, myalgie.

De coördinatie van de weekstaten ligt bij het NIVEL. Wekelijks sturen de praktijken de staten naar het NIVEL, waar de gegevens ingevoerd worden. Kopieën van deze weekstaten werden naar het RIVM gestuurd. Daar worden de IAZ- en andere ARI-gegevens ook ingevoerd zodat in het kader Good Epidemiological Practice deze bestanden met elkaar vergeleken kunnen worden. Voor iedere huisartsenpraktijk is de praktijkpopulatie bekend, waardoor incidenties berekend kunnen worden. Hierbij is gecorrigeerd voor het aantal dagen waarop de huisarts heeft gerapporteerd.

3.3 Monstername

Het RIVM verzorgt de verzending van afnamepakketjes aan de huisartsen. Het onderzoeksmateriaal is gecodeerd, zodat de patiënt anoniem blijft. Op het RIVM wordt bijgehouden wanneer een arts nieuw onderzoeksmateriaal nodig heeft.

Iedere week kiest de arts op vrijwillige basis at random een case om te bemonsteren (zie paragraaf 3.1 voor de case-definitie). De arts legt de studie uit aan de patiënt en beantwoordt eventuele vragen. Na mondeling informed consent wordt een neus/keelwat afgenomen voor virologische bepalingen door het RIVM-LIS en een keelwat voor bacteriologische bepalingen door het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Tilburg. Ieder monster voor de virologie gaat vergezeld van een inzendformulier (bijlage IV) waarop de arts informatie invult over afnamedatum, eerste ziektedag, leeftijd en geslacht van de case, symptomen,

diagnose, het voorschrijven van medicijnen, influenzavaccinatie-status en enkele risicofactoren (chronische ziekte, respiratoire allergie, immunosuppressie).

Bij een controle wordt dezelfde afname-procedure gevolgd als bij de cases.

De gegevens op het inzendformulier worden op het RIVM ingevoerd in een INGRESS-database (LIMS: Laboratorium Informatie Management Systeem) door de administratie van RIVM-LIS. Deze invoer wordt gecontroleerd op het RIVM-CIE. Bij eventuele ontbrekende of onduidelijke gegevens wordt contact gezocht met het betreffende peilstation.

3.4 Microbiologische analyses

De keel/neuswatten worden op het RIVM-LIS onderzocht op de meest voorkomende respiratoire virussen inclusief *C. pneumoniae* en *M. pneumoniae* (bijlage V). De virologische kweek en PCR-analyses worden uitgevoerd volgens Standard Operating Procedures^{11,27-30}. De analisten die de virologische bepalingen uitvoeren voeren de resultaten daarvan in in LIMS. Deze invoer wordt gecontroleerd, de uitslag geïnterpreteerd en vrijgegeven door de viroloog op het RIVM. Op het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Tilburg worden de volgende bacteriologische kweken ingezet volgens Standaard Laboratorium Procedures: een aerobe bloedplaat, een anaerobe bloedplaat en een chocoladeplaat bij CO₂. Hiermee kunnen alle relevante bacteriën aangetoond worden (bijlage V). De platen worden semi-kwantitatief beoordeeld (geen kolonies, sporadisch een kolonie, enkele kolonies, meerdere kolonies, veel kolonies) door een arts-microbioloog. De relevante pathogene stammen worden gecryopreserveerd. De resultaten van de bacteriologische bepalingen worden door het Streeklaboratorium in Tilburg schriftelijk aan het RIVM-CIE gerapporteerd. Daar worden de gegevens twee keer ingevoerd door verschillende personen en gecontroleerd.

De laboratoriumanalyses worden uitgevoerd door analisten die niet weten of het een monster van een case of een monster van controle betreft ('blinde' analyse). Alle laboratoriumresultaten worden zo spoedig mogelijk door het betreffende laboratorium schriftelijk teruggerapporteerd aan de peilstationarts die het monster ingezonden heeft.

3.5 Vragenlijsten

Zowel de case als de controle ontvangt via de huisarts een vragenlijst (om thuis in te vullen) met vragen over huisartsbezoek, (voorgeschreven) medicijngebruik, ziektelast (restrictie gebruikelijke dagelijkse activiteiten, bedrust, verzuim van school/werk) en risicofactoren (o.a. soortgelijke ziekten in omgeving, contact met jonge/schoolgaande kinderen, woon- en leefsituatie, roken, sociaal-economische status) (bijlage VI). Deze vragenlijst kan gratis naar het RIVM-CIE worden opgestuurd.

Retrospectief zal aan de artsen voor iedere case gevraagd worden naar doorverwijzingen naar een specialist, het maken van een thoraxfoto en ziekenhuisopnames (bijlage VII).

In oktober 2001 is een evaluatie gestuurd naar alle NIVEL-peilstationartsen over verschillende aspecten van het verloop van consulten voor een ARI (inclusief IAZ) in de praktijk. Daarnaast werd gevraagd hoe de artsen het deelnemen aan het eerste jaar van de ARI-EL studie ervoeren (bijlage VIII).

3.6 Periode en duur van gegevensverzameling

De studie is in week 40 (2 oktober) 2000 van start gegaan. De duur van gegevensverzameling hangt af van de snelheid waarmee het benodigd aantal monsters en vragenlijsten om met een bepaalde precisie een uitspraak te kunnen doen, verkregen wordt. Voor aanvang van de studie is een verkennende poweranalyse uitgevoerd (bijlage IX). Gebaseerd op het aantal case-monsters dat de afgelopen jaren per winter werd ingestuurd in de NIVEL/RIVM respiratoire surveillance (circa 400) schatten we (minimaal) 2 à 3 jaar nodig te hebben om voldoende gegevens te verzamelen voor zinvolle uitspraken.

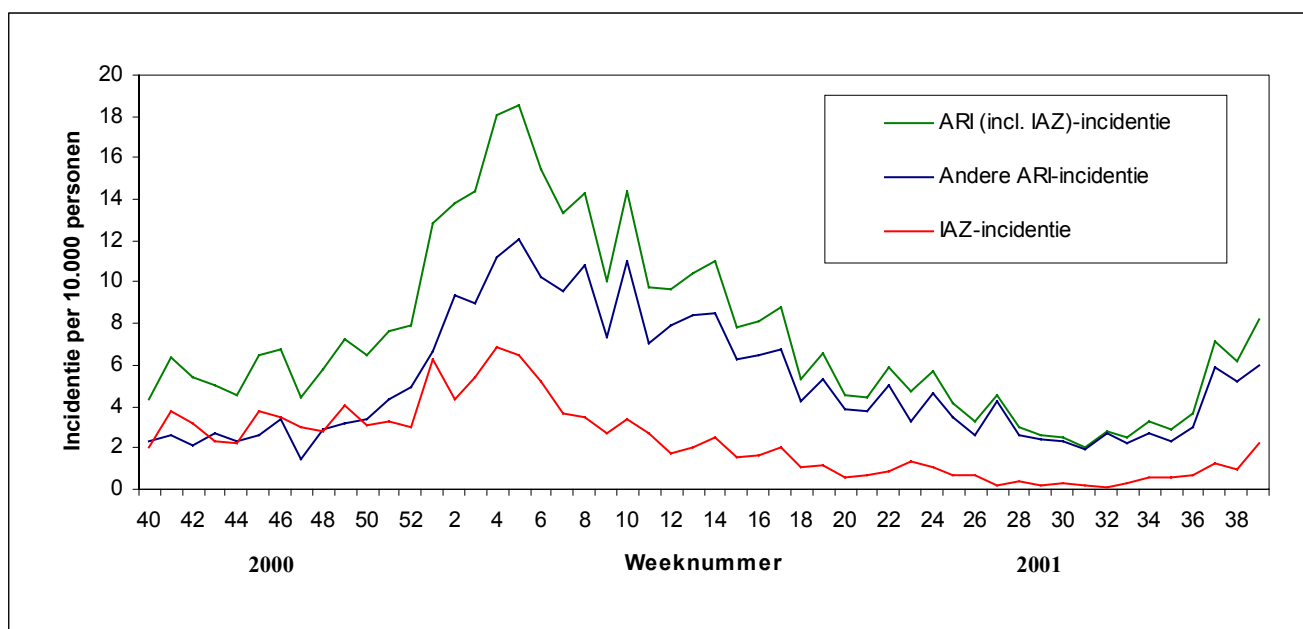
3.7 Statistische analyses

De analyses zijn uitgevoerd met behulp van SAS (versie 8.2) en Epi-Calc 2000. Eventuele verschillen in leeftijdsverdelingen zijn geanalyseerd door middel van een Chi-kwadraat test in SAS. Eventuele verschillen tussen twee proporties zijn geanalyseerd met een Chi-kwadraat test in Epi-Calc 2000. Een $\alpha < 0,05$ is als statistisch significant beschouwd.

4 Resultaten

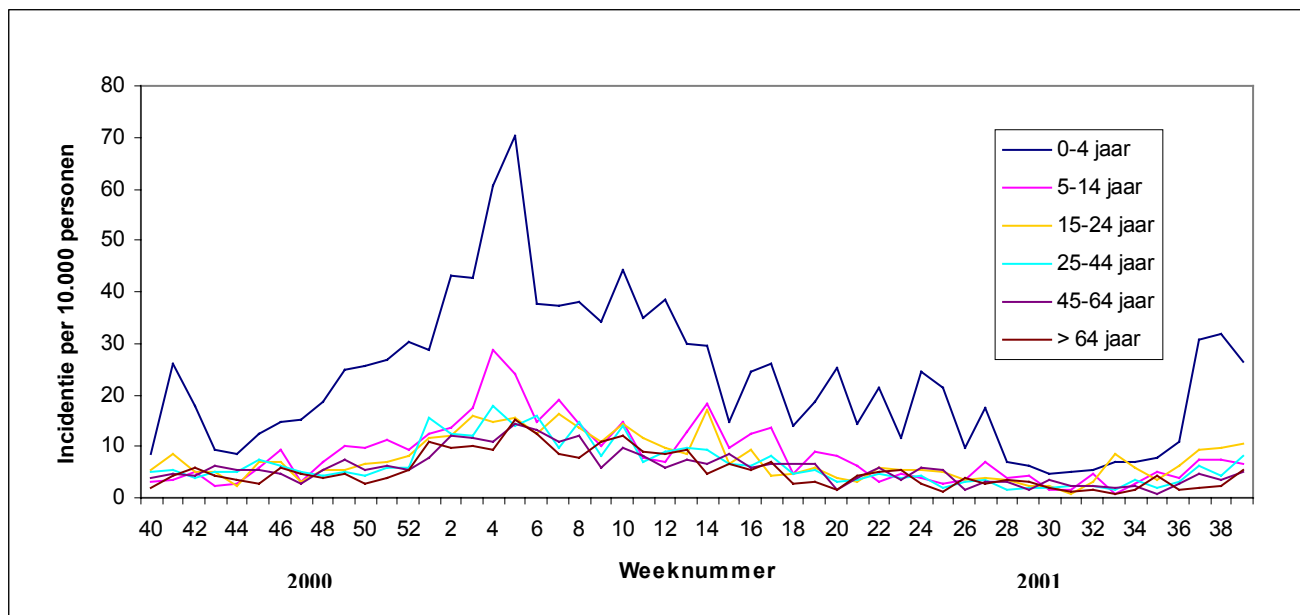
4.1 Registratie van ARI (inclusief IAZ)-consulten

Bij de start van de ARI-EL studie (oktober 2000) bestond het NIVEL-peilstationnetwerk uit 47 praktijken. Met ingang van januari 2001 zijn twee praktijken vervangen door twee andere zodat er in totaal dus 49 verschillende praktijken deel uit hebben gemaakt van het peilstationnetwerk gedurende het eerste jaar van de ARI-EL studie. Alle peilstationpraktijken registreerden steeds de consulten voor IAZ- en andere ARI. In totaal zijn 4929 ARI (inclusief IAZ)-consulten geregistreerd tussen week 40 in 2000 (begin 2 oktober) en week 39 in 2001 (einde 30 september). Dit betrof 1538 IAZ-consulten (31%) en 3391 consulten voor een andere ARI (69%). Door de registraties te relateren aan de grootte van de praktijkpopulaties is de incidentie van IAZ- en andere ARI-consulten berekend. De totale incidentie van ARI (inclusief IAZ)-consulten was 393 per 10.000 personen per jaar. De incidentie van IAZ-consulten was 123 per 10.000 personen per jaar, de incidentie van andere ARI-consulten was hoger, namelijk 270 per 10.000 personen per jaar. De incidentie van ARI (inclusief IAZ)-consulten was het hoogste in week 5, namelijk 19 per 10.000 personen. De incidentie van IAZ-consulten piekte in week 4 (7 per 10.000 personen) en de topincidentie van andere ARI-consulten lag op 12 per 10.000 personen in week 5. Vanaf week 51 in 2000 was de incidentie van ARI-consulten hoger dan van IAZ-consulten. Het verloop in de tijd is vergelijkbaar voor IAZ- en andere ARI-consulten (figuur 1).



Figuur 1 Incidentie van IAZ- en andere ARI-consulten per 10.000 personen, per week. Voor 2001 is data van 45 van de 47 peilstationpraktijken verwerkt.

De incidentie van ARI (inclusief IAZ)-consulten bij elkaar opgeteld, was gedurende het hele jaar het hoogste bij kinderen van 0 tot 4 jaar (figuur 2). Dit geldt ook voor de IAZ- en ARI-incidentie afzonderlijk (data niet weergegeven).



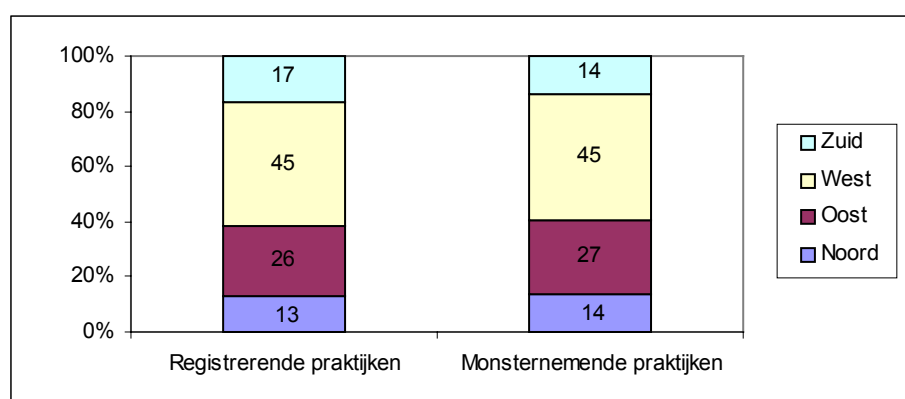
Figuur 2 Incidentie van huisartsconsulten voor ARI (inclusief IAZ), per leeftijdsgroep, per week. Voor 2001 is data van 45 van de 47 peilstationpraktijken verwerkt.

De evaluatie gestuurd naar alle NIVEL-peilstationartsen (zie paragraaf 3.5, zie ook paragraaf 4.6) is ingevuld door 65 artsen, waarvan 24 aan de ARI-EL studie deelnamen. Bij 31 van de 65 artsen die de vragenlijst hebben ingevuld (48%) worden nagenoeg alle telefonische consulten voor ARI afgehandeld door de assistente. Negen artsen (14%) handelen nagenoeg alle telefonische consulten zelf af en bij 23 artsen (35%) wordt dit gedaan door zowel huisarts als assistente (gemiddeld 43% van de consulten door de huisarts, range: 10%-80%). Vierentwintig artsen (37%) gaven aan alleen de telefonische consulten door hem/haar zelf afgehandeld te registreren op de weekstaat, zoals wordt gevraagd door het NIVEL. Bij 10 van de 21 praktijken (48%) waarbij zowel de huisarts als de assistent telefonische consulten afhandelen worden alleen de telefonische consulten afgehandeld door de huisarts geregistreerd op de weekstaat. Bij 9 van deze 21 praktijken echter (43%) worden de telefonische consulten helemaal niet geregistreerd op de weekstaat. Bij 14 van de 31 praktijken (45%) waarbij de telefonische consulten nagenoeg allemaal door de assistent worden afgehandeld worden deze consulten niet geregistreerd. Door 29 artsen (45%) worden patiënten ontmoedigd op de praktijk te komen voor een consult voor klachten van een IAZ of een andere ARI, bij nog eens 21 (32%) gebeurt dit deels. In 9 van de 11 praktijken waar meer dan één arts prakticeerde (82%) hebben alle artsen hetzelfde ontmoedigingsbeleid.

4.2 Representativiteit van de artsen

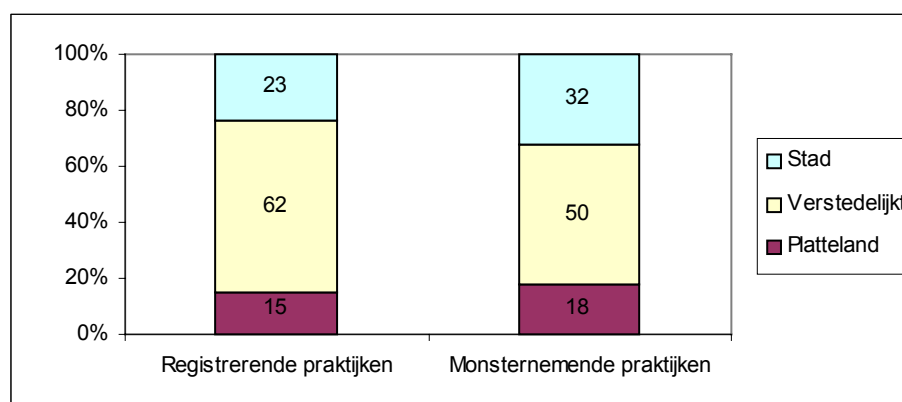
Van de 47 peilstationpraktijken in oktober 2000 hebben 27 toegezegd deel te nemen aan de ARI-EL studie (57%). Tussen week 40 in 2000 en week 39 in 2001 hebben 22 praktijken daadwerkelijk monsters ingestuurd (47% van de 47 peilstationpraktijken).

De 22 praktijken die monsters instuurden waren op een vergelijkbare wijze als de 47 registrerende praktijken verdeeld over de vier regio's (figuur 3) en drie stedelijkheidsgraden in Nederland (figuur 4). Het percentage praktijken uit een verstedelijkt gebied was iets hoger bij de registrerende artsen dan bij de monsternemende artsen (62% en 50% respectievelijk). Het percentage praktijken uit een stad was daarentegen iets lager bij de registrerende artsen vergeleken met de monsternemende artsen (23% en 32% respectievelijk).



Figuur 3 *Distributie over de vier regio's in Nederland van de 47 registrerende peilstationpraktijken en van de 22 monsternemende praktijken.*

Noord = Groningen, Friesland en Drenthe; Oost = Overijssel, Gelderland en Flevoland
West = Utrecht, Noord- en Zuid-Holland; Zuid = Zeeland, Noord-Brabant en Limburg

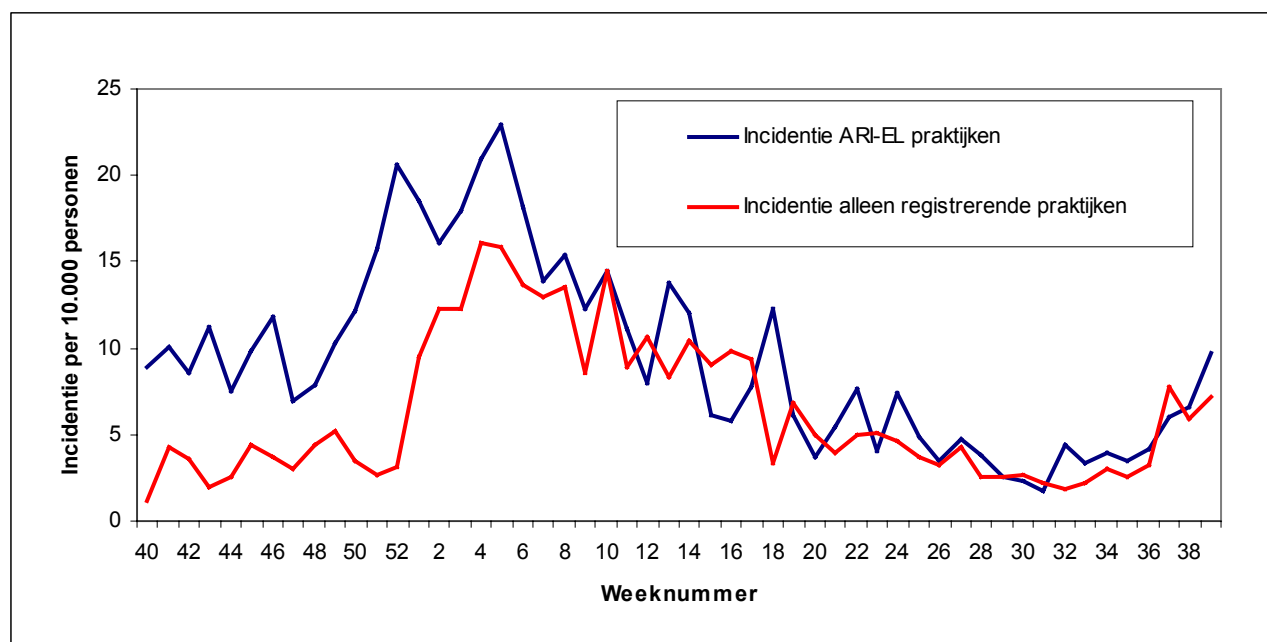


Figuur 4 *Distributie over de drie stedelijkheidsgraden van de 47 registrerende peilstationpraktijken en van de 22 monsternemende praktijken.*

Stad = gemeente met 100.000 of meer inwoners

Met name van week 40 in 2000 tot week 10 in 2001 was de gerapporteerde incidentie van ARI (inclusief IAZ)-consulten hoger in de aan ARI-EL deelnemende praktijken (figuur 5). De incidenties van IAZ en ARI waren ook per leeftijdsgroep hoger in de aan ARI-EL

deelnemende praktijken (data niet weergegeven). In een onderzoek naar consulten voor gastro-enteritis in de huisartsenpeilstations was de incidentie bij deelnemende praktijken ook hoger dan de incidentie bij niet-deelnemende praktijken^{31,32}.



Figuur 5 Incidentie van huisartsconsulten voor ARI (inclusief IAZ) per week voor de 25 praktijken die alleen registreerden en voor de 22 praktijken die ook monsters opstuurden voor de ARI-EL studie.

4.3 Aantal monsters

Totaal zijn in het eerste onderzoeksjaar 257 cases en 227 controles bemonsterd. Voor 88% van de cases is dus een controle bemonsterd. Gemiddeld stuurde een praktijk 22 monsters in, 12 monsters van cases en 10 van controles. Gemiddeld werden meer cases met een ARI bemonsterd dan cases met een IAZ (tabel 1).

Van de bemonsterde patiënten voldeden 54 cases (21%) en 11 controles (5%) niet volledig aan de case- respectievelijk controle-definitie (bijlage X). Met name veel cases vielen af doordat 'een acuut begin' niet was aangekruist op het inzendformulier (bijlage IV). De analyses zijn steeds uitgevoerd met alle patiënten en met alleen diegene die aan de definities voldeden. Dit leidde niet tot significante verschillen in de resultaten. Alleen de resultaten van de 203 cases en 216 controles die volledig aan de case- respectievelijk controle-definitie voldeden zijn hierna weergegeven.

Om ter zijner tijd analyses uit te voeren met de cases en controles gekoppeld, moet de controle tot dezelfde leeftijdscategorie behoren als de case en binnen zeven dagen na de case bemonsterd te zijn. Door ook deze voorwaarden strikt toe te passen (naast de controle definitie) vallen nog eens 101 controles af (44% van het oorspronkelijke aantal koppels), waardoor slechts 115 correcte case-ctrl koppels overblijven (bijlage X). De gematchte analyses worden in een volgende rapportage beschreven.

Tabel 1 Ingezonden monsters per praktijk en aantal monsters die aan definitie voldoen per praktijk.

	Ingezonden monsters gemiddeld [range]	Aantal monsters volgens definitie gemiddeld [range]
Aantal monsters per praktijk	22 [2-88]	19 [2-72]
Aantal cases per praktijk	12 [1-44]	9 [1-31]
Aantal controles per praktijk	10 [0-44]	10 [0-41]
Aantal ARI-cases per praktijk	9 [0-44]	7 [0-31]
Aantal IAZ-cases per praktijk	3 [0-8]	3 [0-7]

Van de 203 cases werd bij 28% (n=57) de diagnose IAZ gesteld. Deze verhouding (IAZ- ten opzichte van andere ARI-diagnoses) komt overeen met de registraties, waarbij 31% een IAZ-consult betrof (zie paragraaf 4.1): beide diagnose-categorieën zijn dus evenredig bemonsterd. Van de andere ARI werden een gewone verkoudheid (31%), acute faryngitis (19%) en acute tonsillitis (12%) het meest frequent gediagnosticeerd (tabel 2).

Tabel 2 Diagnose arts bij de cases (n=203).

Diagnose	n	%
IAZ	57	28
Andere ARI, namelijk:		
Gewone verkoudheid	62	31
Acute faryngitis	38	19
Acute tonsillitis	24	12
Acute tracheitis	12	6
Acute bronchi(oli)tis	10	5
Acute sinusitis	9	4
Acute laryngitis	7	3
Acute otitis media	4	2
Pneumonie	1	0,5
Onbekend	2	1

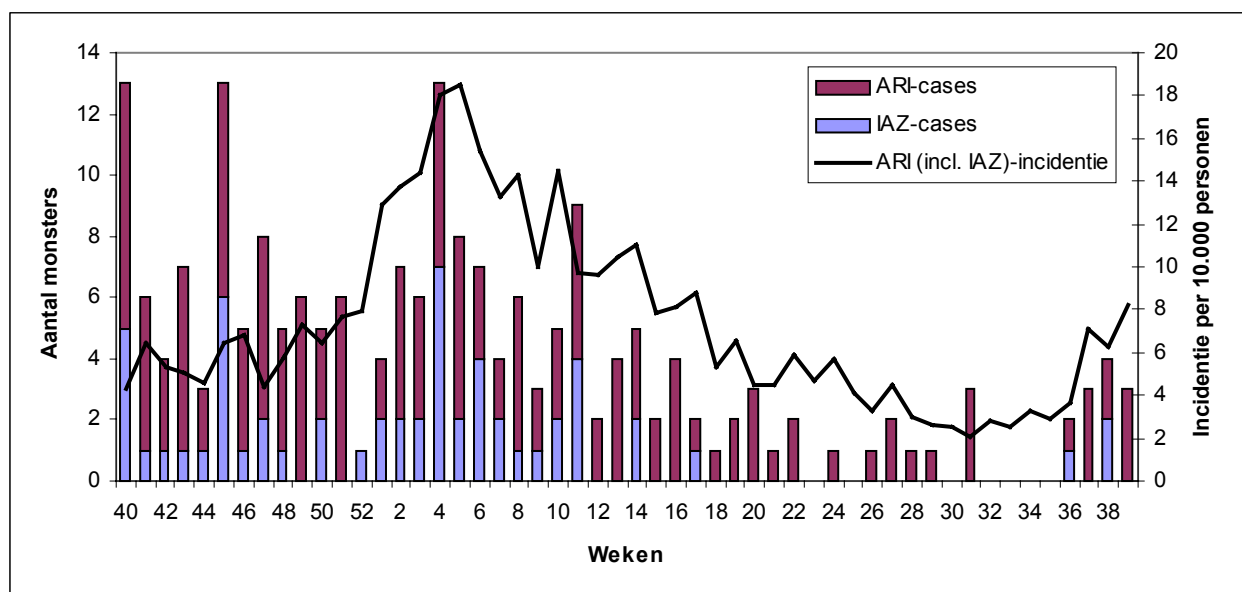
De reden waarvoor de controles de huisarts consulteerden varieerde van gewrichtsklachten / spierpijn tot oogklachten. Verder hadden 21 controles geen klinische klachten, maar kwamen voor bijvoorbeeld een bloeddruk controle of een bevolkingsonderzoek (tabel 3).

Tabel 3 Reden consultatie arts van de controles (n=216).

Reden	n	%
Gewrichtsklachten / spierpijn	48	22
Huidklachten	28	13
Keel-, neus-, oorklachten ^a	14	6
Precordiale pijnen	12	6
Gastro-enteritis klachten	12	6
Geestelijke klachten	10	5
Urinewegklachten	8	4
Oogklachten	8	4
Wond / ongeval	8	4
Hoofdpijn	7	3
Overig	26	12
Bloeddrukcontrole	12	6
Andere controle	8	4
Bevolkingsonderzoek	3	1
Arts heeft zichzelf bemonsterd	4	2
Overig – geen klinische klachten	8	4

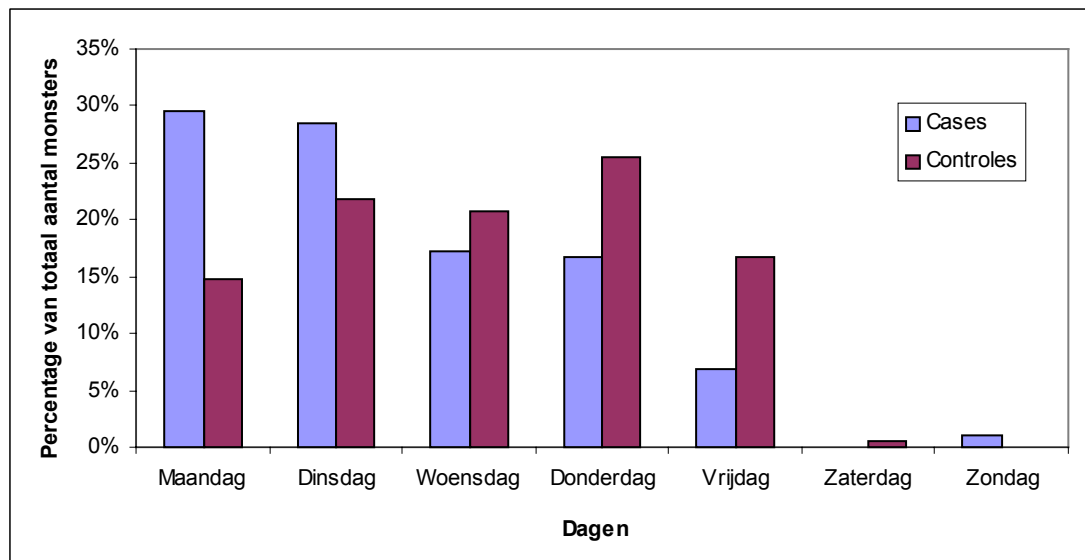
a) Niet-infectieuze oorzaken, otitis externa en chronische sinusitis klachten

Gemiddeld werden 8 monsters per week afgenomen, 4 van cases en 4 van controles. Tussen week 40 in 2000 en week 11 in 2001 werden gemiddeld 13 monsters per week afgenomen [range: 3-21], van week 12 in 2001 tot en met week 39 in 2001 lag dit gemiddelde op 4 monsters per week [range: 0-8]. De dip in week 52 in 2000 is begrijpelijk vanwege de feestdagen en in week 18 in 2001 was er een staking onder huisartsen in Nederland. De wekelijkse inzending van monsters kwam in grote lijnen overeen met de incidentie van ARI (inclusief IAZ)-consulten (figuur 6).



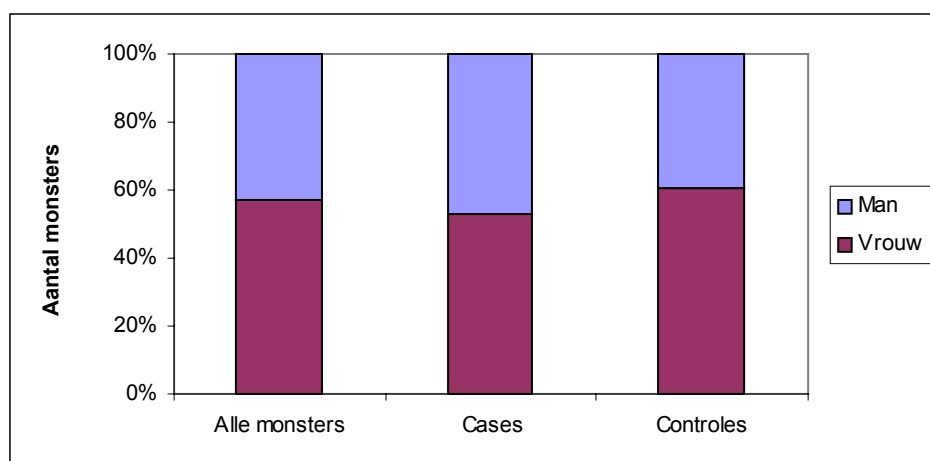
Figuur 6 Aantal monsters per week, week 40 in 2000 tot en met week 39 in 2001.

De meeste cases werden op maandag en dinsdag bemonsterd (58%). De meeste controles (25%) op een donderdag. Op vrijdag werden in totaal 50 personen bemonsterd (met name controles, n=36), ondanks het verzoek dit zoveel mogelijk te vermijden in verband met logistieke problemen (figuur 7).



Figuur 7 Dagen waarop de monsters werden afgenomen, voor cases en controles als percentage van het totaal aantal monsters (203 en 216 respectievelijk).

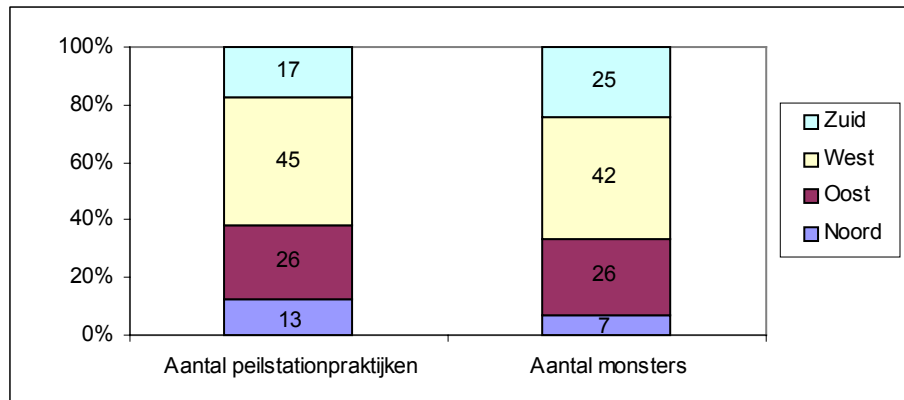
Van de bemonsterde patiënten was 57% vrouw, dit percentage lag iets hoger bij de controles (61%) (figuur 8).



Figuur 8 Geslachtsverdeling van de bemonsterde patiënten.

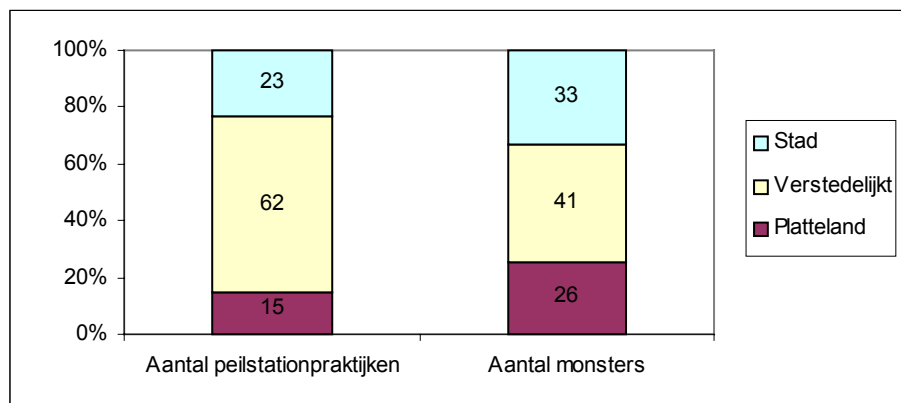
4.4 Representativiteit van de monsters

Vergeleken met de regionale verdeling van de NIVEL-peilstationartsen werden relatief meer patiënten in het zuiden van Nederland bemonsterd en relatief minder in het noorden (figuur 9).



Figuur 9 Distributie over de vier regio's in Nederland van het aantal peilstationartsen (n=47) en het aantal monsters (n=419).

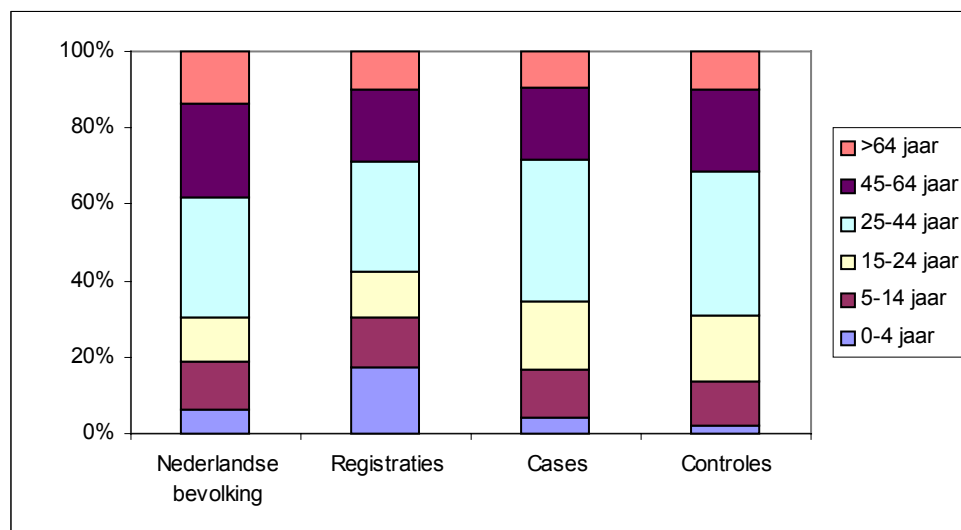
Het percentage patiënten bemonsterd in een verstedelijkt gebied (41%) was significant lager ($p=0,01$) dan het percentage peilstationartsen gevestigd in een verstedelijkt gebied (62%) (figuur 10).



Figuur 10 Distributie over de drie stedelijkheidsgraden van het aantal peilstationartsen (n=47) en het aantal monsters (n=419).

De leeftijdsverdeling van cases en controles was door de matching hetzelfde (figuur 11). Gemiddeld over de leeftijdsgroepen is 4% van de patiënten waarvan het ARI-(inclusief IAZ)-consult is geregistreerd, bemonsterd voor de ARI-EL studie [range van 1%-6%]. De leeftijdsverdeling van de geregistreerde consulten verschilde niet significant van de leeftijdsverdeling van de bemonsterde cases ($p=0,08$). Desondanks zijn de 0-tot-4-jarigen onderbemonsterd en de 15-tot-44-jarigen overbemonsterd in de ARI-EL studie.

De leeftijdsverdeling van de geregistreerde consulten verschilde niet significant van de leeftijdsverdeling van de Nederlandse bevolking ($p=0,25$). Van de ruim 1 miljoen kinderen van 0-tot-4-jaar in de Nederlandse bevolking hebben 851 kinderen (9 per 10.000 kinderen) de huisarts geconsulteerd voor ARI (inclusief IAZ). Nederlanders in de overige leeftijdsgroepen consulteerden hun huisarts minder vaak (2 tot 3 op de 10.000 personen) (figuur 11).



Figuur 11 Leeftijdsverdeling van de Nederlandse bevolking (op 1 januari 2001; Bron: Centraal Bureau voor de Statistiek), van de registratie van ARI (inclusief IAZ)- consulten en van de cases en controles die bemonsterd zijn voor de ARI-EL studie.

Van de 24 artsen die deelnamen aan ARI-EL en een evaluatie hadden ingestuurd (zie paragraaf 3.5, zie ook paragraaf 4.6), hadden 18 (75%) bij het werven van cases een selectie toegepast, vooral op de beschikbare tijd tijdens het spreekuur ($n=13$) en de beheersing van de Nederlandse taal ($n=9$). Voor het werven van de controles hadden zestien artsen (67% van de 24) een selectie toegepast, waarbij ook de beschikbare tijd ($n=11$) en de beheersing van de taal ($n=11$) als redenen werden opgegeven. Twee artsen (8%) werven ook patiënten bij wie ze op huisbezoek gingen voor de studie.

4.5 Resultaten microbiologisch analyses

Van één controle zijn de monsters voor virologische bepalingen en bacteriologische bepalingen verwisseld, waardoor 215 controle-monsters overbleven voor de microbiologische analyses.

4.5.1 Virologische bevindingen

Bij 107 cases (53% van alle cases) zijn één of meer virussen gedetecteerd, al dan niet in combinatie met een mogelijk pathogene bacterie (zie subparagraaf 4.5.3). Hierbij was 11 keer sprake van een dubbelinfectie en in één monster werden drie virussen aangetroffen. Rhinovirus werd het meest gevonden; van alle gedetecteerde virussen was 44% een rhinovirus (tabel 4). Ook influenzavirus en coronavirus werden relatief vaak gedetecteerd. Negentien keer werd een influenza A(H1N1) virus gedetecteerd en vijf keer een influenza B virus. Coronavirus type OC43 werd in meer monsters aangetoond dan corona type 229E (14 en vijf keer respectievelijk). Daarnaast werd para-influenzavirus 3 bij drie monsters gedetecteerd en para-influenzavirus 1 bij drie monsters.

Herpes simplex virus (HSV) is bij 5 cases (en 3 controles) aangetoond in de kweek, maar wordt bij immuuncompetente personen niet als verwekker van acute luchtweginfecties gezien. Hierdoor zijn monsters waarin alleen HSV is aangetoond, geclassificeerd als negatief voor wat betreft virologie.

Tabel 4 Virologische bevindingen – cases (n=203).

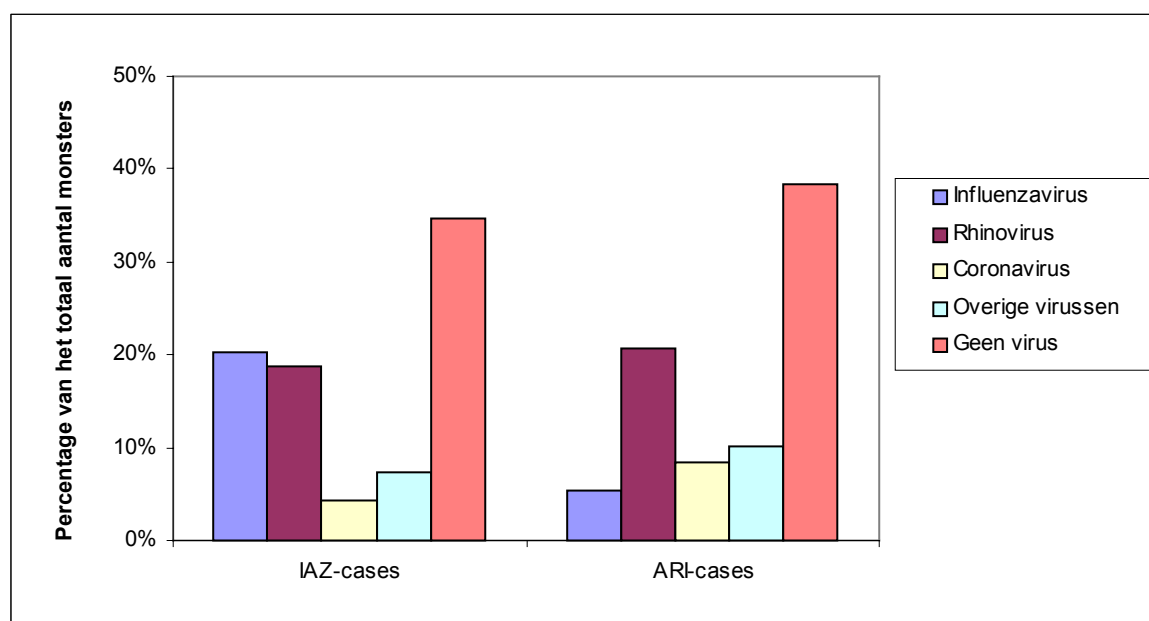
Micro-organisme	Aantal in kweek	Aantal in PCR	Totaal aantal	Proportie van alle ingestuurde monsters (%)	Proportie van alle gedetecteerde virussen (%)
Adenovirus	2	n.u. ^a	2	1	2
<i>C. pneumoniae</i>	n.u.	1	1	0,5	0,8
<i>C. psittaci</i>	n.u.	1	1	0,5	0,8
Coronavirus	n.u.	19	19	9	16
Enterovirus	2	4	4	2	3
Influenzavirus	24	u.v. ^b	24	12	20
<i>M. pneumoniae</i>	n.u.	3	3	1	3
Para-influenzavirus	6	n.u.	6	3	5
Rhinovirus	15	52	52	26	44
RS-virus	3	7	7	3	6

a) n.u. = niet uitgevoerd

b) u.v. = uitvoering volgt

Van alle 203 cases werden er 57 geclassificeerd als IAZ-cases (28%) en 146 als andere ARI-cases (72%). Bij IAZ-cases werd iets vaker een mogelijk pathogeen virus gedetecteerd dan bij andere ARI-cases (58% en 51% respectievelijk). Zoals verwacht werd significant vaker een influenzavirus aangetoond bij IAZ-cases; 20% van de IAZ-monsters en 5% van de ARI-

monsters bevatte een influenzavirus. Rhinovirus kwam bij de beide case-groepen even veel voor (figuur 12).



Figuur 12 Virologische bevindingen voor IAZ-cases (n=57) en andere ARI-cases (n=146).

Bij 41 controles (19% van alle controles) is een virus aangetoond (al dan niet in combinatie met een mogelijk pathogene bacterie, zie subparagraaf 4.5.3), waaronder twee dubbelinfecties. Rhinovirus en coronavirus werden het vaakst gedetecteerd. Van de coronavirussen was negen keer sprake van type OC43 en twee keer van type 229E. Uit monsters van twee personen is een influenzavirus gekweekt, beide keren type A(H1N1). Het betrof een man van 18 jaar die al weken hoestte maar geen acuut ziektebeeld had en een jongetje van 6 jaar. Het jongetje ontwikkelde ook in de maand na bemonstering geen luchtwegklachten (nagevraagd bij de huisarts) en had dus waarschijnlijk een subklinische influenzavirus infectie (tabel 5).

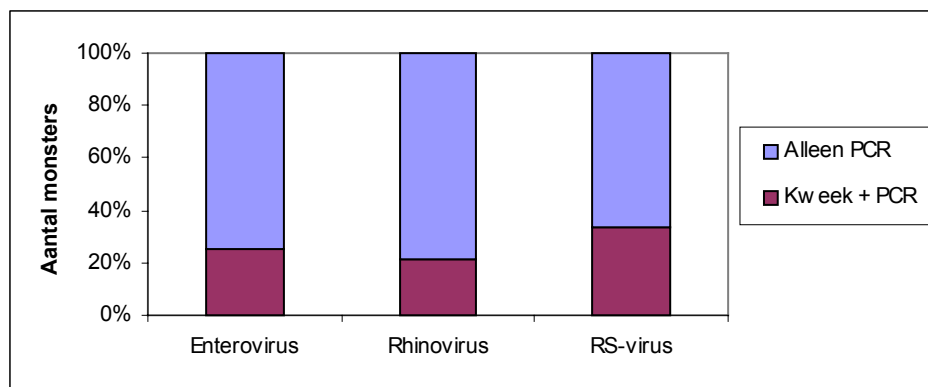
Tabel 5 Virologische bevindingen – controles (n=215).

Micro-organisme	Aantal in kweek	Aantal in PCR	Totaal aantal	Proportie van alle ingestuurde monsters (%)	Proportie van alle gedetecteerde virussen (%)
Adenovirus	0	n.u. ^a	0	0	0
<i>C. pneumoniae</i>	n.u.	0	0	0	0
<i>C. psittaci</i>	n.u.	0	0	0	0
Coronavirus	n.u.	11	11	5	26
Enterovirus	0	4	4	2	9
Influenzavirus	2	u.v. ^b	2	0,9	5
<i>M. pneumoniae</i>	n.u.	1	1	0,5	2
Para-influenzavirus	0	n.u.	0	0	0
Rhinovirus	1	23	23	11	54
RS-virus	0	2	2	0,9	5

a) n.u. = niet uitgevoerd

b) u.v. = uitvoering volgt

RS-virus, enterovirus en rhinovirus werden zowel met behulp van kweek als van PCR gedetecteerd. Een grote proportie van deze pathogenen (tussen 67% en 79%) werd enkel met de PCR aangetoond, wat de toegevoegde waarde van de PCR bewijst (figuur 13).



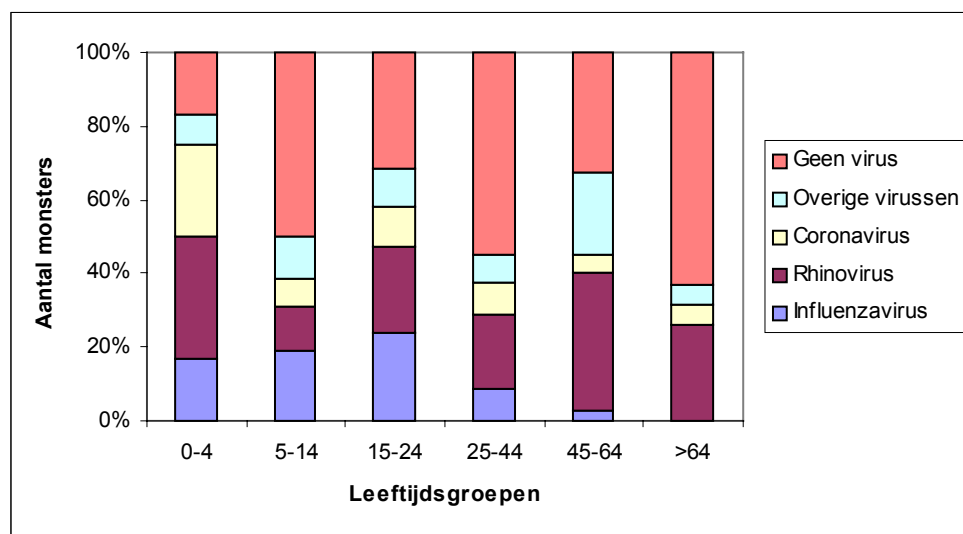
Figuur 13 Kweek versus PCR – data van cases en controles gecombineerd.

Bij controles waren significant meer monsters negatief dan bij cases (81% en 47% respectievelijk). Influenzavirus, para-influenzavirus en rhinovirus werden significant vaker gedetecteerd bij cases dan bij controles (tabel 6).

Tabel 6 *Virologische bevindingen als percentage van het aantal ingestuurde monsters - cases (n=203) versus controles (n=215).*

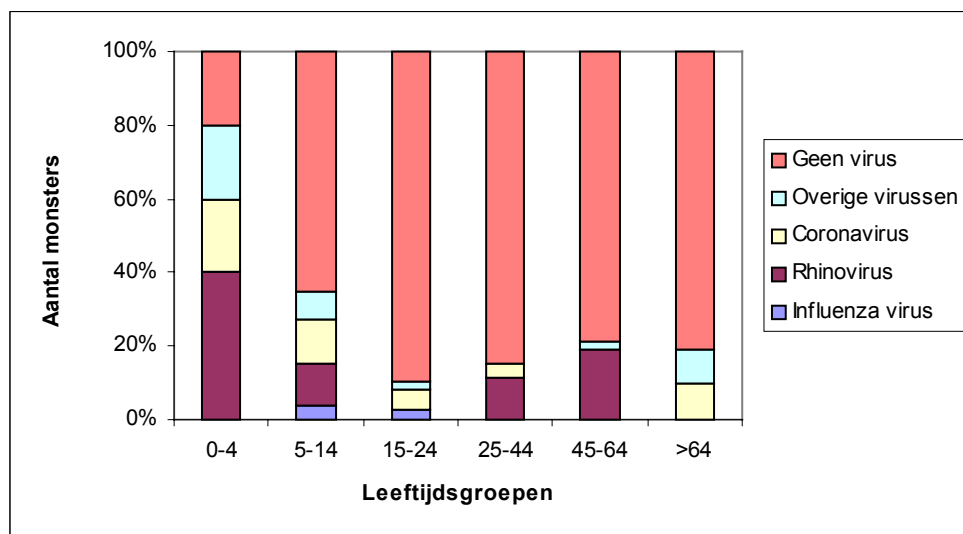
	Cases (%)	Controles (%)	p-waarde
Adenovirus	1	0	0,23
<i>C. pneumoniae</i>	0,5	0	0,49
<i>C. psittaci</i>	0,5	0	0,49
Coronavirus	9	5	0,07
Enterovirus	2	2	0,39
Influenzavirus	12	0,9	< 0,01
<i>M. pneumoniae</i>	1	0,5	0,29
Para-influenzavirus	3	0	0,02
Rhinovirus	26	11	< 0,01
RS-virus	3	0,9	0,08
Geen virus	47	81	< 0,01

Influenzavirus werd het meest gedetecteerd bij cases tussen de 15 en 24 jaar en niet bij cases ouder dan 64 jaar. Rhinovirus werd bij cases uit alle leeftijdsgroepen aangetoond, net zoals coronavirus (figuur 14).



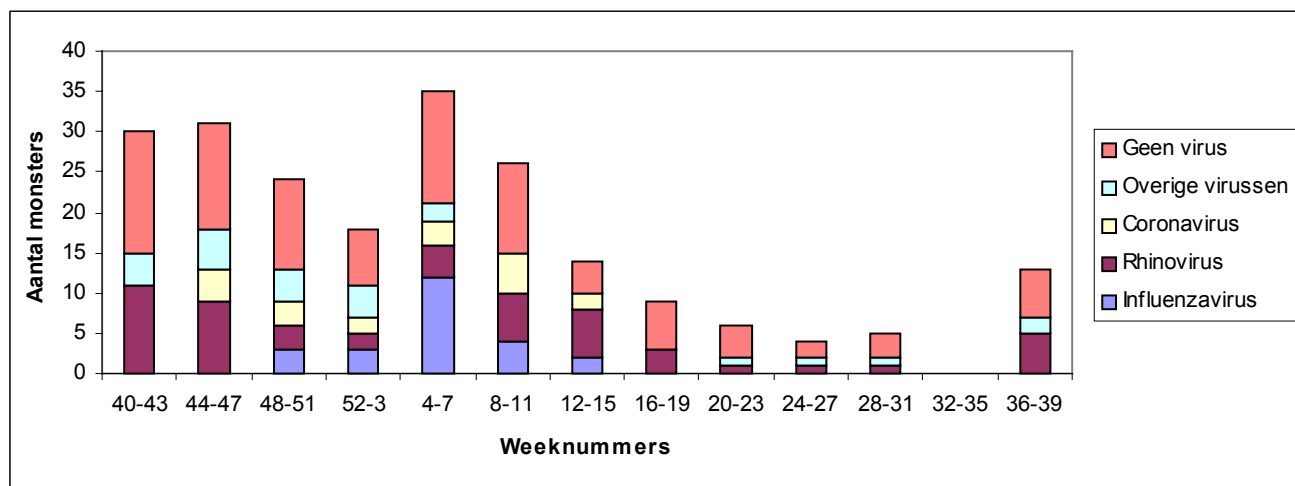
Figuur 14 *Resultaten virologische bevindingen, per leeftijdsgroep – cases.*

Van de vier monsters afgenomen bij controles tot 5 jaar werden bij één geen virussen gedetecteerd, bij één een rhinovirus, bij één een enterovirus en bij één een rhinovirus en een coronavirus. Het diagnostisch deficit bij deze leeftijdsgroep was dus 25%. In de overige leeftijdsgroepen varieerde dit percentage tussen 68% en 89%. Ondanks het ontbreken van klachten van een influenza-achtig ziektebeeld is bij twee personen toch het influenzavirus A(H1N1) aangetoond (zie pagina 28) (figuur 15).



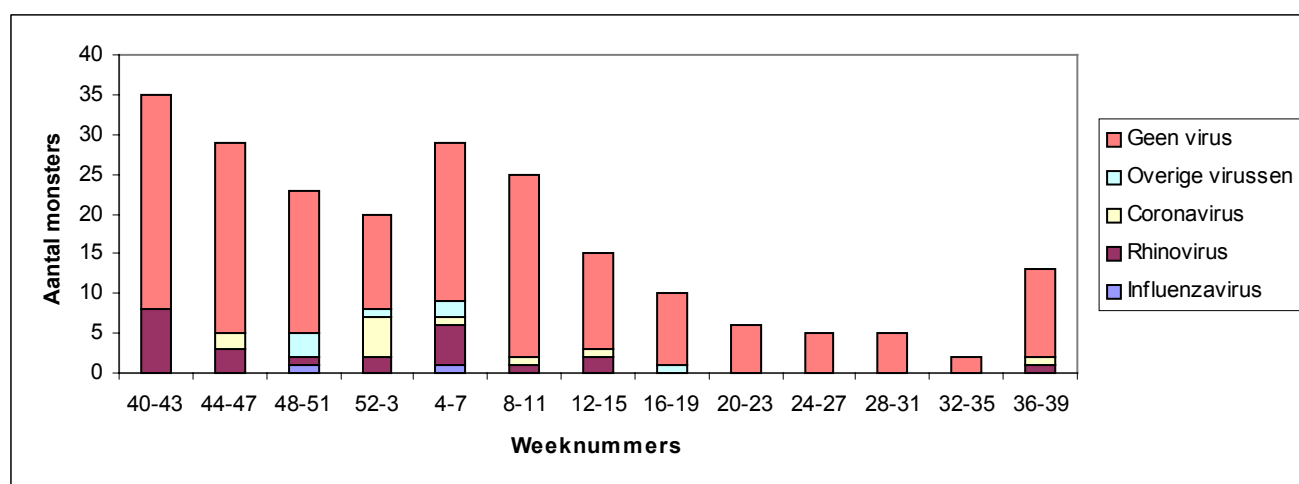
Figuur 15 Resultaten virologische bevindingen, per leeftijdsgroep – controles.

Influenzavirus circuleerde tussen week 48 in 2000 en week 14 in 2001. Rhinovirussen werden het gehele jaar door gedetecteerd, het vaakst tussen week 40 en week 47, terwijl coronavirussen circuleerden tussen week 45 en week 14. In het percentage van de cases waarbij geen virussen werden aangetoond was geen duidelijke trend in de tijd zichtbaar; het varieerde tussen 31% en 67% bij de cases (figuur 16).



Figuur 16 Resultaten virologisch bevindingen per 4-weekse periode – cases.

Rhinovirussen werden tussen week 40 en week 13 in 4% tot 23% in monsters van controles aangetoond. Tussen week 52 en week 7 was het percentage van de monsters waarin geen virussen werden gedetecteerd iets lager (60% en 71% respectievelijk) dan in de rest van het jaar (varieerde tussen 77% en 100% van de monsters) (figuur 17).



Figuur 17 Resultaten virologische bevindingen per 4-weekse periode – controles.

Bij 10 cases is een virologische dubbelinfectie aangetoond, dat is in 5% van alle monsters en in 9% van alle virologisch positieve monsters van cases (tabel 7). Met name rhinovirus kwam vaak voor bij een dubbelinfectie (n=6). Hiernaast werd in een 1-jarig meisje een triple infectie gevonden, namelijk influenza B, coronavirus OC43 en een rhinovirus.

Tabel 7 Combinaties van virussen gevonden in dubbelinfecties – cases.

Micro-organisme	<i>C. psittacci</i>	Coronavirus	Influenza-virus	<i>M. pneumoniae</i>	RS-virus	Totaal
Enterovirus					1	1
Influenzavirus		1			1	2
Para-influenzavirus	1					1
Rhinovirus		2	2	1	1	6
Totaal	1	3	2	1	3	10

In twee controles is ook een virologische dubbelinfectie geconstateerd. Het betrof hier een meisje van drie maanden met rhinovirus en coronavirus OC43 en een jongetje van 6 jaar met influenzavirus A(H1N1) en rhinovirus.

4.5.2 Bacteriologische bevindingen

De bacteriologische uitslagen zijn geclassificeerd als ‘commensale flora’ en ‘commensale flora plus een mogelijk pathogeen’. Deze pathogenen zijn de uit de literatuur bekende ‘community-acquired’ luchtwegpathogenen. Hiernaast hebben wij *Staphylococcus aureus* meegenomen. Wanneer vermeld staat dat er geen bacteriën werden gedetecteerd wil dit zeggen dat er alleen sprake was van commensale flora inclusief eventueel opportunistische micro-organismen (zoals bijvoorbeeld *E coli*, *Pseudomonas* en *Candida*). Wanneer wel een mogelijk pathogeen werd gedetecteerd is de semi-kwantiteit beoordeeld (geen kolonies, sporadisch een kolonie, enkele kolonies, meerdere kolonies, veel kolonies). In deze rapportage is geen onderscheid gemaakt tussen deze categorieën.

Bij 47 cases (23%) zijn één of meer mogelijk pathogene bacteriën gedetecteerd, al dan niet in combinatie met een virus (zie subparagraaf 4.5.3). Hierbij was 3 keer sprake van een dubbelinfectie. β -haemolytische streptokokken groep A kwamen het meeste voor. Verder werd bij 9 cases *Staphylococcus aureus* aangetoond (tabel 8). Zestig opportunistische micro-organismen werden gedetecteerd, waarbij *Candida albicans* relatief vaak voorkwam (n=12) (zie bijlage XI).

Tabel 8 Bacteriologische bevindingen – cases (n=203).

Micro-organisme	Totaal aantal	Proportie van alle ingestuurde monsters (%)
β -haemolytische streptokokken groep A	20	10
β -haemolytische streptokokken groep B	2	1
β -haemolytische streptokokken groep C	6	3
β -haemolytische streptokokken groep G	1	0,5
β -haemolytische streptokokken groep n.g. ^a	1	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1

a) n.g. = niet groepeerbaar

Bij 17% (36 van de 215) van de controles werden één of meer mogelijk pathogene bacteriën aangetoond, waarbij *Staphylococcus aureus* het meest vaak voorkwam (tabel 9). Van de 56 opportunistische micro-organismen die gedetecteerd werden bij de controles, kwam ook *Candida albicans* het meest frequent voor (in 7% van de ingestuurde monsters) (bijlage XI).

Tabel 9 Bacteriologische bevindingen – controles (n=215).

Micro-organisme	Totaal aantal	Proportie van alle ingestuurde monsters (%)
β-haemolytische streptokokken groep A	5	2
β-haemolytische streptokokken groep B	2	0,9
β-haemolytische streptokokken groep C	2	0,9
β-haemolytische streptokokken groep G	4	2
β-haemolytische streptokokken groep n.g. ^a	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	0,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	2

a) n.g. = niet groepeerbaar

Opvallend was dat bij cases niet significant vaker mogelijk pathogene bacteriën werden gedetecteerd dan bij controles (p=0,06). Alleen β-haemolytische streptokokken groep A kwam significant vaker voor bij cases dan bij controles (p-waarde < 0,01) (tabel 10). Ook de opportunistische micro-organismen werden niet significant vaker gedetecteerd bij cases (bijlage XI).

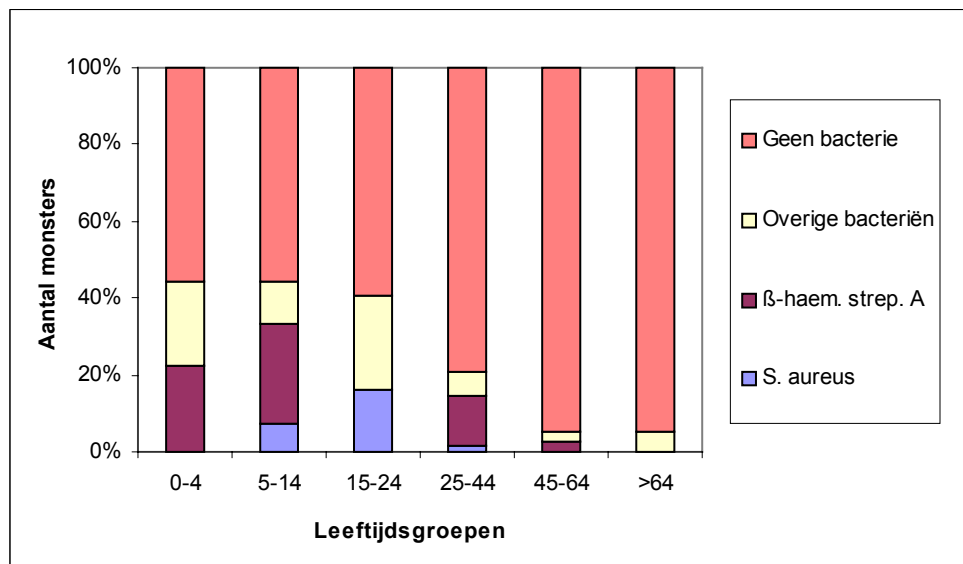
Tabel 10 Bacteriologische bevindingen als percentage van het aantal ingestuurde monsters - cases (n=203) versus controles (n=215).

Micro-organisme	Cases %	Controles %	p-waarde
β-haemolytische streptokokken groep A	10	2	< 0,01
β-haemolytische streptokokken groep B	1	0,9	0,33
β-haemolytische streptokokken groep C	3	0,9	0,12
β-haemolytische streptokokken groep G	0,5	2	0,20
β-haemolytische streptokokken groep n.g. ^a	0,5	0	0,49
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,5	0,10
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	2	0,37
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,9	0,33
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8	0,10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2	0,37
Geen bacterie ^b	77	83	0,06

a) n.g. = niet groepeerbaar

b) geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen

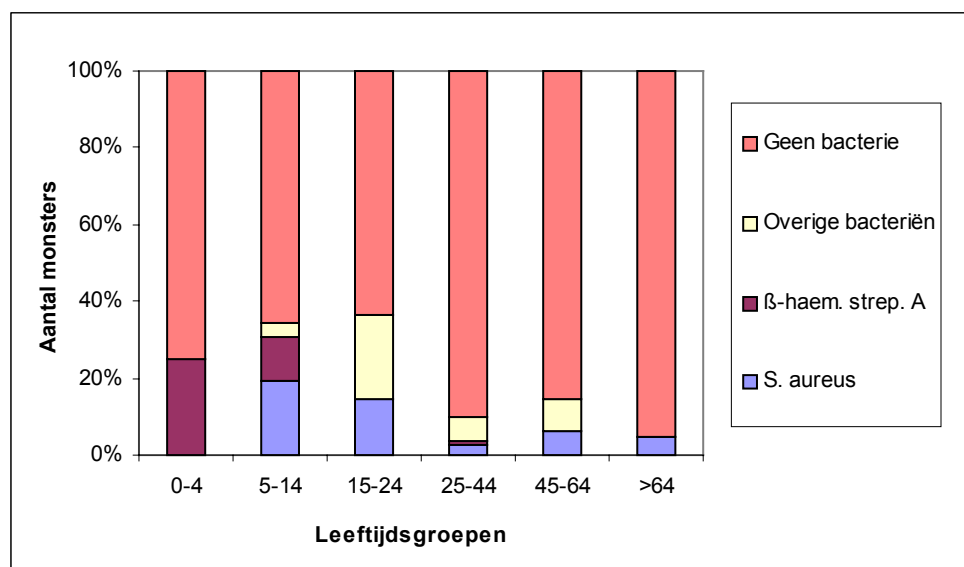
Net zoals bij de virologische bevindingen (zie figuur 14) is ook het laagste percentage negatieve monsters bij de bacteriologie gevonden bij de 0-tot-4-jarige cases (56%). Bij de overige leeftijdsgroepen varieerde dit percentage tussen 60% en 95%. *Staphylococcus aureus* werd in de jongste groep kinderen niet gedetecteerd, maar werd het meeste bij 15-tot-24-jarigen aangetoond (17%). β -haemolytische streptokokken groep A werden het meest frequent gedetecteerd bij kinderen tot en met 14 jaar (figuur 18).



Figuur 18 Resultaten bacteriologische bevindingen, per leeftijdsgroep – cases.

S. aureus = *Staphylococcus aureus*; β -haem. strep. A = β -haemolytische streptokokken groep A; overige bacteriën = elke bekende bacterie die ‘community-acquired’ luchtweginfecties veroorzaken met uitzondering van *Staphylococcus aureus* en β -haemolytische streptokokken groep A; geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen

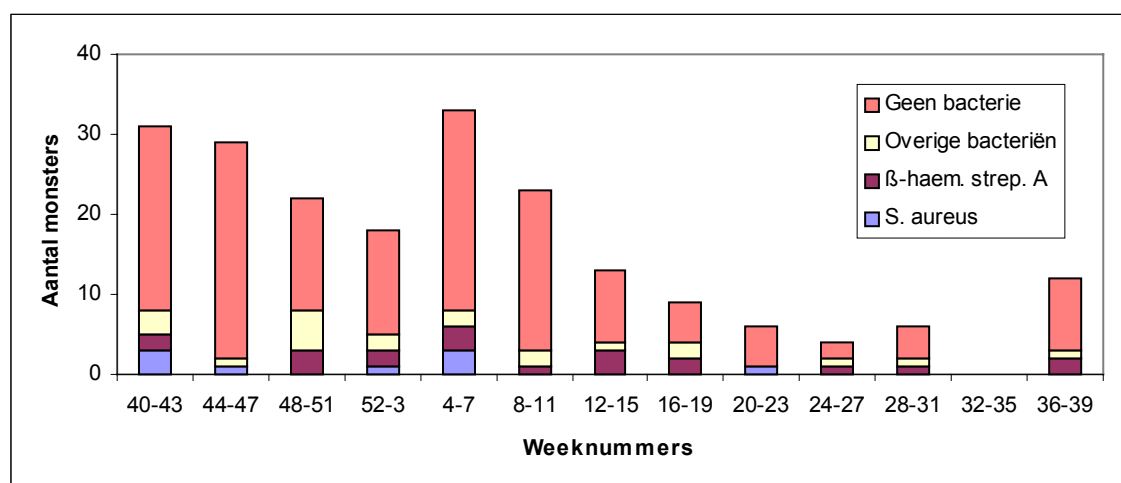
Het percentage van de monsters waarin geen bacteriën werden gedetecteerd varieerde per leeftijdsgroep bij de controles tussen 68% en 95%. Het diagnostisch deficit voor wat betreft bacteriën was net als bij de cases het laagste in de 0-tot-24-jarigen. *Staphylococcus aureus* werd het meest aangetoond bij 5-tot-14-jarigen (20% van de monsters van deze leeftijdsgroep). Ook bij de controles werden β -haemolytische streptokokken groep A het meeste gedetecteerd bij kinderen jonger dan 15 jaar (figuur 19).



Figuur 19 Resultaten bacteriologische bevindingen per leeftijdsgroep – controles.

S. aureus = *Staphylococcus aureus*; β-haem. strep. A = β-haemolytische streptokokken groep A; overige bacteriën = elke bekende bacterie die ‘community-acquired’ luchtweginfecties veroorzaken met uitzondering van *Staphylococcus aureus* en β-haemolytische streptokokken groep A; geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen

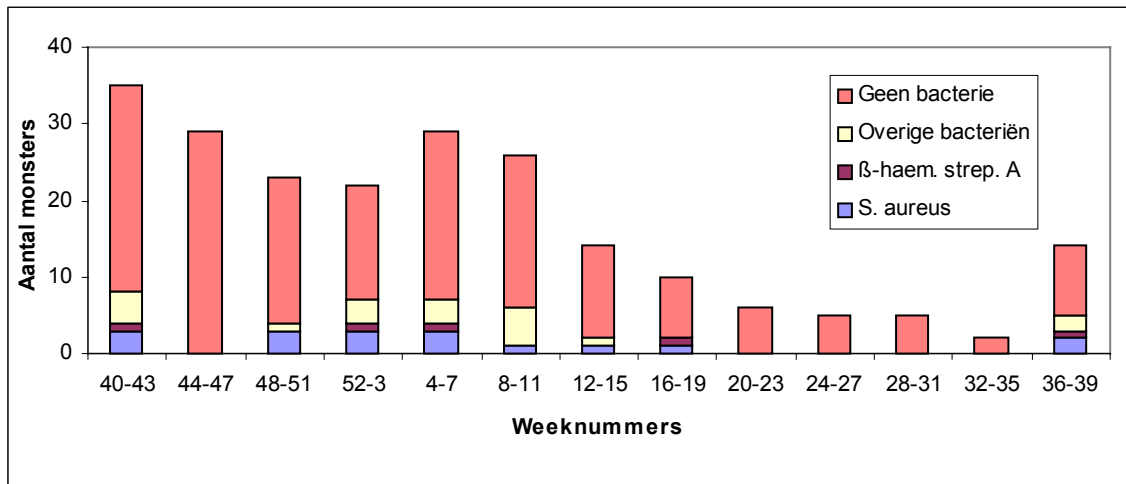
Het percentage monsters waarin geen bacteriën werd aangetoond bij cases lag tussen de 50% en 93% per 4-weekse periode. Tussen week 8 en week 21 werden geen monsters met *Staphylococcus aureus* gedetecteerd. Verder is geen duidelijke trend te onderscheiden in het seizoensgebonden voorkomen van de verschillende bacteriën (figuur 20).



Figuur 20 Resultaten bacteriologische bevindingen per 4-weekse periode – cases.

S. aureus = *Staphylococcus aureus*; β-haem. strep. A = β-haemolytische streptokokken groep A; overige bacteriën = elke bekende bacterie die ‘community-acquired’ luchtweginfecties veroorzaken met uitzondering van *Staphylococcus aureus* en β-haemolytische streptokokken groep A; geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen

Van week 48 tot en met week 19 lag het percentage negatieve monsters bij de controles tussen 75% en 86%. Van week 20 tot en met week 35 lag dit percentage op 100%, maar dit betreft een klein aantal monsters. Er is geen duidelijke trend te onderscheiden in het seizoensgebonden voorkomen van de verschillende bacteriën (figuur 21).



Figuur 21 Resultaten bacteriologische bevindingen per 4-weekse periode – controles.
S. aureus = *Staphylococcus aureus*; β-haem. strep. A = β-haemolytische streptokokken groep A; overige bacteriën = elke bekende bacterie die ‘community-acquired’ luchtweginfecties veroorzaken met uitzondering van *Staphylococcus aureus* en β-haemolytische streptokokken groep A; geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen

In 3 cases werden twee mogelijk pathogene bacteriën gedetecteerd (1% van alle monsters). β-haemolytische streptokokken groep A werd één keer gevonden samen met *Staphylococcus aureus* en één keer met *Haemophilus influenzae*. Verder werd een niet groepeerbare β-haemolytische streptokok gedetecteerd naast *Staphylococcus aureus*.

Bij 5 (2%) van de controles kwam *Staphylococcus aureus* voor samen met *Haemophilus parainfluenzae*, β-haemolytische streptokokken groep A, B of G en *Streptococcus pneumoniae*.

4.5.3 Virologische en bacteriologische meervoudige infecties

Bij 14 (7%) cases werd zowel één virus (of meerdere virussen) als één bacterie (of meerdere bacteriën) gedetecteerd. Van de virussen waren met name rhinovirus en influenzavirus vaak vertegenwoordigd in een dubbelinfectie (n=5 en n=4 respectievelijk). Van de bacteriën kwamen *Staphylococcus aureus* en β -haemolytische streptokokken groep A veel voor in een dubbelinfectie (n=4) (tabel 11). Naast deze dubbelinfecties werd in een 22-jarige man een triple infectie gevonden bestaande uit een influenza A(H1N1) virus, een rhinovirus en *Staphylococcus aureus*.

Tabel 11 Virologische en bacteriologische dubbelinfecties – cases.

Micro-organisme	Coronavirus	Enterovirus	Influenza-virus	<i>M. pneumoniae</i>	Rhino-virus	Totaal
<i>H. influenzae</i>					1	1
<i>M. catarrhalis</i>				1	1	2
<i>S. aureus</i>		1	2		1	4
β -haem. strep. A	1		2		1	4
β -haem. strep. C	1				1	2
Totaal	2	1	4	1	5	13

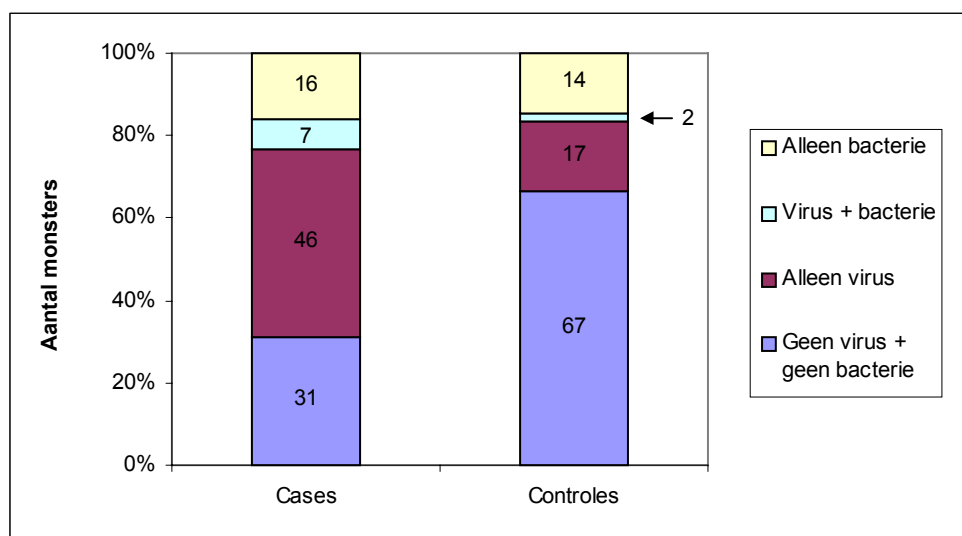
Bij 5 controles werd een virale en bacteriële dubbelinfectie of triple infectie gedetecteerd (2% van alle monsters). Rhinovirus (n=2) en *Staphylococcus aureus* (n=2) kwamen het meest vaak voor (tabel 12). Bij een 59-jarige man werden twee bacteriën (*Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae*) aangetoond naast een rhinovirus.

Tabel 12 Virologische en bacteriologische dubbelinfecties – controles.

Micro-organisme	Coronavirus	Enterovirus	Rhino-virus	Totaal
<i>S. aureus</i>	1		1	2
β -haem. strep. A		1		1
<i>S. pneumoniae</i>			1	1
Totaal	1	1	2	4

4.5.4 Virologische en bacteriologische bevindingen gecombineerd

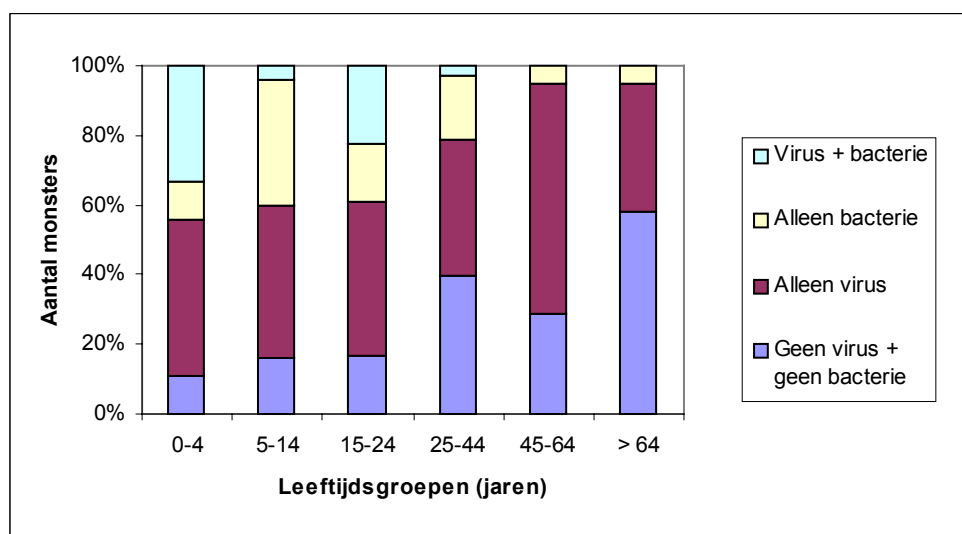
In 31% van de cases (63 van de 203) werden geen mogelijke pathogene virussen en geen bacteriën naast de commensale flora of eventuele opportunistische micro-organismen aangetoond. Bij de controles waren significant meer monsters negatief (143 van de 215, 67%; $p < 0,01$). Bij cases werden significant vaker één of meerdere virussen gedetecteerd dan bij controles (46% en 17% respectievelijk; $p < 0,01$). Ook werd in cases significant vaker zowel een virale als een bacteriële infectie aangetoond (bij 7% van de cases en 2% van de controles; $p = 0,02$). Bij de controles werd vrij vaak een mogelijk pathogene bacterie gedetecteerd en dit percentage (14%) verschilde niet significant van dat van de cases (16%; $p = 0,35$) (figuur 22).



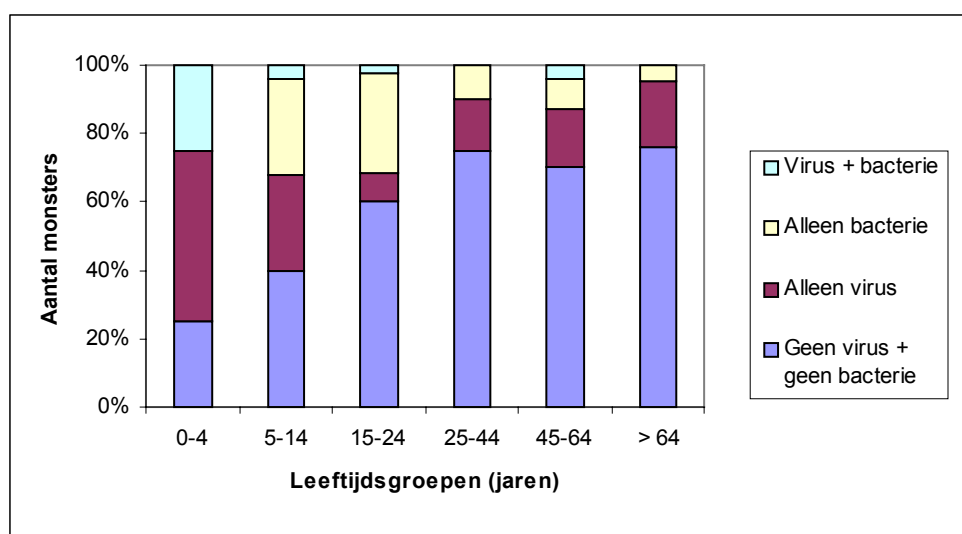
Figuur 22 Resultaten virologische en bacteriologische bepalingen.

Geen virus + geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen; alleen bacterie = elke bekende bacterie die 'community-acquired' luchtweginfecties veroorzaken

Het percentage van de monsters waarin noch een virus, noch een bacterie werd gedetecteerd, nam toe met de leeftijd, voor zowel cases als controles. Dit percentage lag tussen 11% en 58% bij de cases en tussen 25% en 76% bij de controles in verschillende leeftijdscategorieën. Het percentage negatieve monsters in de leeftijdsgroep 45 tot 64 jaar was echter wel iets lager dan dat percentage bij cases ouder dan 65 jaar. De monsters waarin alleen een virus (of meerdere virussen) werd gedetecteerd waren relatief het meest frequent afkomstig van 45-tot-64-jarigen bij cases en bij 0-tot-4-jarigen bij controles. Dit percentage varieerde van 37% tot 66% bij de cases en van 8% tot 50% bij de controles bij de leeftijdsgroepen. Bij de 4-tot-14-jarige cases werd vergeleken met de overige leeftijdsgroepen het meest vaak alleen een bacterie gedetecteerd. Bij geen enkele controle van 0-tot-4-jaar was een bacterie het enige pathogeen dat gedetecteerd was. Bij de overige leeftijdsgroepen bij de controles werd in 5% variërend tot 29% enkel een bacterie gedetecteerd. Een dubbelinfectie van minstens één virus en één bacterie kwam het meeste voor bij 0-tot-4-jarigen, bij zowel de cases (33%) als bij de controles (25%) (figuren 23 en 24).

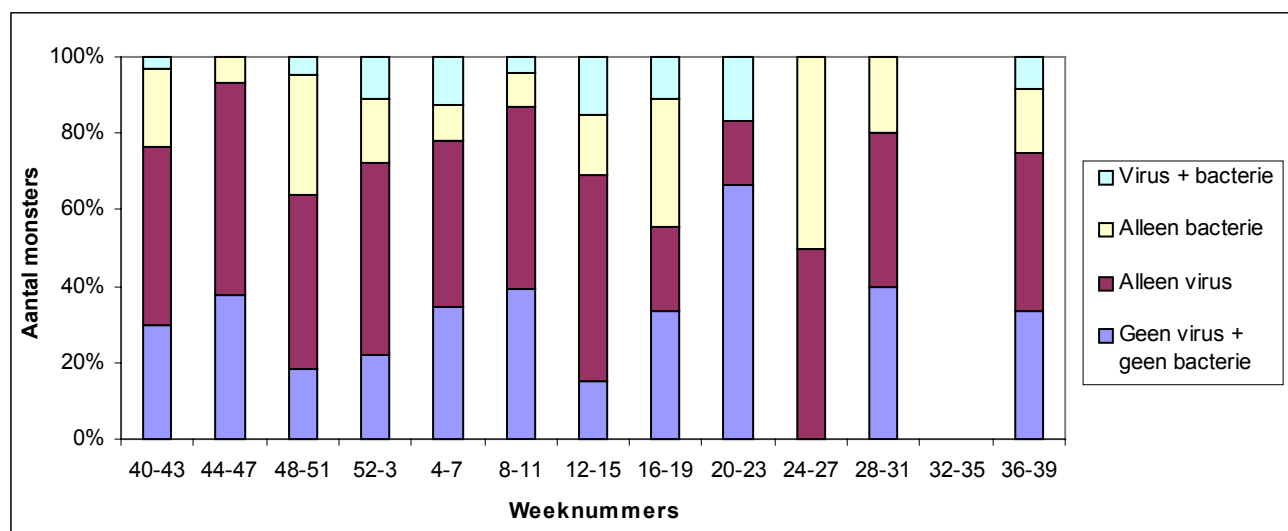


Figuur 23 Resultaten virologische en bacteriologische bevindingen per leeftijdsgroep – cases.
 Geen virus + geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen; alleen bacterie = elke bekende bacterie die ‘community-acquired’ luchtweginfecties veroorzaken



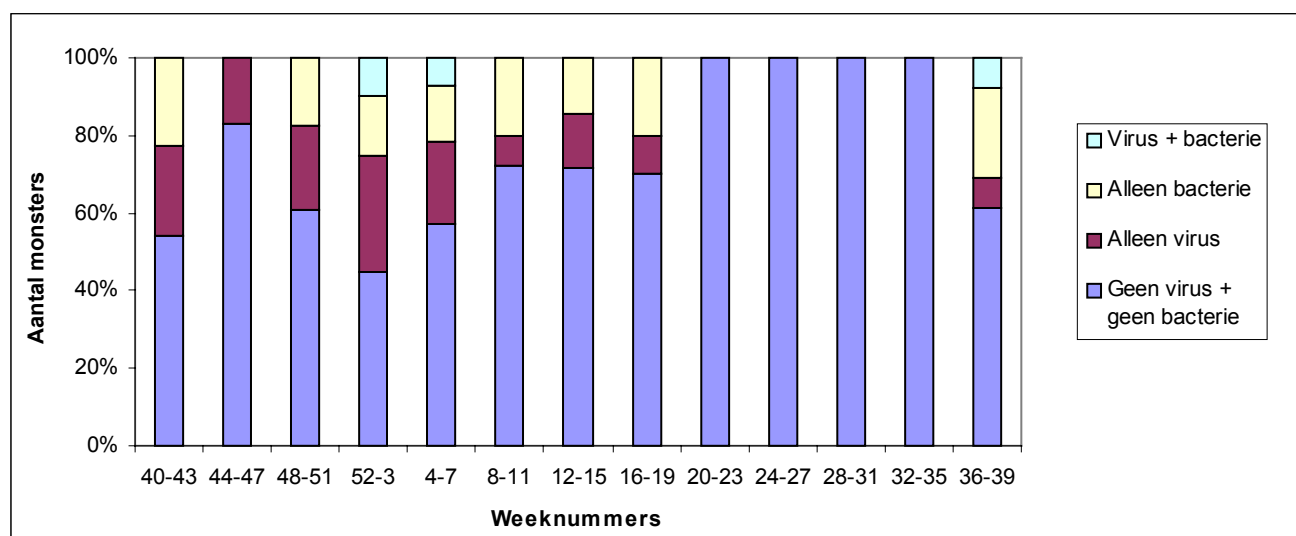
Figuur 24 Resultaten virologische en bacteriologische bevindingen per leeftijdsgroep – controles.
 Geen virus + geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen; alleen bacterie = elke bekende bacterie die ‘community-acquired’ luchtweginfecties veroorzaken

Het percentage van de case-monsters waarin geen pathogeen is gevonden per 4-weekse periode varieerde gedurende het jaar van 0% tot 67%. Voor controles lag het percentage negatieve monsters tussen 45% en 100%. Er waren geen duidelijke trends in de tijd te onderscheiden (figuren 25 en 26).



Figuur 25 Resultaten virologische en bacteriologische bevindingen per 4-weekse periode – cases.

Geen virus + geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen; alleen bacterie = elke bekende bacterie die 'community-acquired' luchtweginfecties veroorzaken



Figuur 26 Resultaten virologische en bacteriologische bevindingen per 4-weekse periode – controles.

Geen virus + geen bacterie = enkel commensale flora en eventueel opportunistische micro-organismen; alleen bacterie = elke bekende bacterie die 'community-acquired' luchtweginfecties veroorzaken

4.6 Vragenlijsten

Van 74% van de cases en 91% van de controles is een vragenlijst ontvangen die zij thuis hebben ingevuld. De informatie uit deze vragenlijsten is nog niet geanalyseerd voor deze tussenrapportage.

Retrospectief is aan de artsen enige vervolginformatie gevraagd over de bemonsterde cases met betrekking tot de zorgvraag. De respons hiervan was 98%. Ook deze informatie zal worden gepresenteerd in een volgende rapportage.

Alle NIVEL-peilstationartsen (n=71 verdeeld over 49 praktijken) ontvingen in oktober 2001 een vragenlijst over verschillende aspecten van het verloop van consulten voor een ARI en een IAZ in de praktijk (zie bijlage VIII). Daarnaast werd gevraagd hoe de artsen het deelnemen aan het eerste jaar van de ARI-EL studie ervoeren. Van de 71 peilstationartsen hebben 65 de vragenlijst ingevuld (92%), waarvan 24 aan de ARI-EL studie deelnamen (96% van de 25 artsen verdeeld over 22 praktijken). De ARI-EL studie werd als wisselend belastend ervaren; met name het vinden van een goede controle-patiënt was soms moeilijk, vooral jonge kinderen. Verder beperkte het verzoek om geen patiënten te bemonsteren op vrijdag het vinden van controles. De terugrapportages aan de artsen werden op prijs gesteld.

5 Beschouwing

In dit rapport zijn enkele voorlopige resultaten beschreven van het eerste jaar van de ARI-EL studie. Het blijkt haalbaar te zijn de studie uit te voeren zoals gepland. Voldoende patiënten blijken vrijwillig te willen deelnemen en de voorgestelde logistiek blijkt prima te voldoen. Voldoende artsen blijken bereid tot vrijwillige deelname ondanks de niet geringe belasting in de toch al drukke huisartspraktijken. Het strikt toepassen van de case en controle definities blijkt lastig te zijn voor de artsen. Dit betekent dat er meer dan het geschatte aantal monsters ingestuurd zal moeten worden om voldoende power te verkrijgen bij de statistische analyses.

Vóór aanvang van de studie was de benodigde steekproefomvang geschat op basis van aannames op circa 400 monsters van cases en 400 monsters van controles. Ondanks het uitzonderlijk rustige influenzaseizoen⁷ zijn in het eerste onderzoeksjaar de helft van deze aantallen bereikt. Door strikte toepassing van de definities valt hier dus nog een deel van weg voor de analyses. In de komende tijd zal op basis van de voorlopige resultaten van het eerste studiejaar de power-analyse bijgesteld worden zodat een gefundeerde besluit genomen kan worden over de eventuele noodzaak van voortzetting van de ARI-EL studie gedurende een derde jaar³³.

De resultaten tot nu toe geven aan dat de bemonsterende praktijken representatief zijn voor de peilstations wat betreft regio en urbanisatiegraad en dat de monsters ook redelijk representatief zijn voor regio en urbanisatiegraad. De bemonsterde personen blijken redelijk representatief zijn voor de op de weekstaat geregistreerde personen wat betreft leeftijd: 0-4 jarigen zijn relatief onderbemonsterd en 15-44 jarigen zijn relatief overbemonsterd.

Bij 47% van de cases is geen virus aangetoond. Dit percentage is vergelijkbaar met voorgaande jaren: bij de NIVEL/RIVM respiratoire surveillance van winters 1992/1993 tot en met 1999/2000 werd bij gemiddeld 54% van de monsters (range: 44% - 69%) geen virus gedetecteerd. In 16% van de cases was een uit de literatuur bekende 'community-acquired' luchtwegbacterie het enige mogelijk pathogene micro-organisme dat werd aangetoond en in 7% van de monsters werd naast een bacterie ook een virus gedetecteerd. Vergeleken met een pilot-studie in 1996/1997 bij de NIVEL/RIVM respiratoire surveillance zijn deze percentages vergelijkbaar; in de pilot-studie werd in 9% van de monsters alleen een bacterie gedetecteerd en in 8% een bacterie en een virus¹⁴.

In totaal werden bij 31% van de cases geen virussen en bacteriën gedetecteerd. Er blijft dus sprake van een diagnostisch deficit. De monsters van de ARI-EL studie worden nog getest op influenzavirus met behulp van PCR^{34,35} en op het recent ontdekte humane metapneumovirus³⁶. Wellicht dat het diagnostisch deficit hierdoor nog omlaag gebracht kan worden. De bevindingen van deze extra bepalingen zullen in een volgende rapportage besproken worden.

De ARI-EL studie loopt door tot en met minimaal september 2002. Dit is nodig om voldoende gegevens te verzamelen voor statistische analyse met voldoende power zodat conclusies getrokken kunnen worden. Het verlies van gegevens door strikte toepassing van de case- en controledefinities en het feit dat winter 2000/2001 een uitzonderlijk rustig influenzaseizoen is geweest, benadrukken het belang van gegevensverzameling gedurende een voldoende lange periode. Dan zal deze unieke studie informatie opleveren over de jaar- en seizoensincidentie van ARI en daarmee samenhangende pathogenen, ziektelast, zorgvraag en determinanten bij huisartspatiënten.

Dankwoord

Voor de uitvoering van het onderzoek willen wij alle NIVEL-peilstationartsen en hun assistentes bedanken. Daarnaast danken wij de deelnemende patiënten voor hun vrijwillige bijdrage.

Graag willen wij hiernaast de volgende personen bedanken:

Hans van der Nat, Henk Boswijk, Jolien Pronk en Hèlen van Raak voor het virologische onderzoek dat zij hebben uitgevoerd binnen het RIVM-LIS;

Analisten van het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid in Tilburg voor het verrichte bacteriologisch onderzoek;

Marianne Heshusius voor ondersteuning op het NIVEL;

Wilma Kimman voor assistentie in Tilburg;

De administratie van het RIVM-LIS voor de invoer van de gegevens van het inzendformulier;

Carolien de Jager voor logistieke hulp aan het begin van de studie;

Loek Timmermans (RIVM-LIS), Maarten van Gool (RIVM-LIS) en Janny Vos (RIVM-IMA) voor technische computerondersteuning;

Hendriek Boshuizen (RIVM-IMA) voor statistisch advies;

Ron Altena, Albert Ras, Shireen Jenny, Hans Krul, Mariam Bagheri, Pascal Lexmond,

Martijn van Luit, Gokan Uslu, Hans van der Nat, Henk Boswijk, Jolien Pronk en Hèlen van Raak (allen RIVM-LIS) voor hulp bij het inpakken van het onderzoeksmateriaal;

Het ondersteunend personeel in zowel Bilthoven als Tilburg;

Tot slot danken wij Wendelien Dorigo-Zetsma (RIVM-LIS), Yvonne van Duynhoven (RIVM-CIE) en Matty de Wit (RIVM-CIE) voor meedenken over de opzet van de studie.

Literatuur

1. Bartelds AIM, Fracheboud J, van der Zee J (eds). The Dutch sentinel practice network: relevance for public health policy. Utrecht: Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL), 1989.
2. van den Brandhof WE, Bartelds AIM, Wilbrink B, Verweij C, Bijlsma K, van der Nat H, Boswijk H, Pronk JDD, Dorigo-Zetsma JW, Heijnen MLA. Surveillance of acute respiratory infections in general practices – The Netherlands, winters 1998/1999 and 1999/2000. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2001. Rapport nr.: 217617003.
3. Heijnen MLA, 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.
4. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiology and Infections* 1993;110:145-60.
5. NIVEL, EUR, RIVM en IGZ. Nieuwsbrieven influenza-surveillance.
6. 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. *European Journal of Epidemiology* 1999;15:467-73.
7. de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Bartelds AIM, Wilbrink B, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Het influenzaseizoen 2000/'01 en de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2001/'02. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1945-50.
8. Drink PJ, Gravenstein S, Krause P, Langer EH, Barthels L, Dissing M, Shult P, Schilling M. Non-influenza respiratory viruses may overlap and obscure influenza activity. *Journal of the American Geriatric Society* 1999;47:1087-93.
9. [Http://www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl). EARSS Management Team.
10. Weinberg JR. Patients in the United Kingdom advised against antibiotics for colds, coughs, and sore throats. *Eurosurveillance Weekly* 1999, issue 45.
11. Andeweg AC, Bestebroer TM, Huybreghs M, Kimman TG, de Jong JC. Improved detection of rhinoviruses in clinical samples using a newly developed nested reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 524-30.
12. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, Gouarin S, Duhamel JF, Guillois B. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *Journal of Clinical Virology* 1999;13:131-9.
13. Ireland DC, Kent J, Nicholson KG. Improved detection of rhinovirus in nasal and throat swabs by semi-nested RT-PCR. *Journal of Medical Virology* 1993;40:96-101.
14. Bestebroer TM, Bartelds AIM, Peeters MF, Andeweg AC, Kerssens JJ, Bijlsma K et al. Virological NIVEL/RIVM-surveillance of respiratory virus infections in the 1996/97 season. Bilthoven, The Netherlands: National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). 1999. Report no.: 245607005.
15. Wilbrink B, Lexmond P, van der Nat H, van den Brandhof WE, Boswijk H, Heijnen MLA. Influenzavirus-detectie: PCR versus virusweek. *Infectieziekten Bulletin* 2001;10:365-7.
16. Ellis JS, Fleming DM, Zambon MC. Multiplex reverse transcription-PCR for surveillance of influenza A and B viruses in England and Wales in 1995 and 1996. *J Clin Microbiol* 1997;35:2076-82.

17. Rebelo de Andrade H, Zambon MC. Different diagnostic methods for detection of influenza epidemics. *Epidemiol Infect* 2000;124:515-22.
18. Post JC, Ehrlich GD. The impact of the polymerase chain reaction in clinical medicine. *JAMA* 2000;283:1544-6.
19. Denny FW, jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S4-S12.
20. Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiologic Reviews* 1990;12:14978.
21. de Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, van Leeuwen WJ, Vinjé J, Bartelds AIM, van Duynhoven YTPH. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001;1:82-91.
22. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *NEJM* 1997;337:874-80.
23. The MIST Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877-81.
24. de Wit MAS, Kortbeek LM, van Leeuwen WJ, Koopmans MPG, Bartelds AIM, van Asperen IA, Borgdorff MW. Interim-rapportage van onderzoek naar gastro-enteritis in huisartsenpeilstations (NIVEL) 1996-1997. Methoden en resultaten van de eerste vijf maanden. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 1997. Rapport nr.: 216852001.
25. Graat J, Schouten E, Heijnen MLA, Kok F, Pallast E, de Greeff S, Dorigo-Zetsma JW. Results of microbiological assessment of community-dwelling elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. Submitted.
26. Pel JZS. Proefonderzoek naar de frequentie en etiologie van griepachtige ziekten in de winter 1963-1964. *Huisarts en Wetenschap* 1965;8:321-4.
27. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoren FC, Tenover FC (eds). *Manual of clinical microbiology*. 7th edition. ASM Press, Washington DC, 1999.
28. Cubie HA, Inglis JM, Leslie EE, Edmunds AT, Totapally B. Detection of respiratory syncytial virus in acute bronchiolitis in infants. *J Med Virol* 1992;38:283-7.
29. Dorigo-Zetsma JW, Zaat SA, Wertheim-van Dillen PM, Spanjaard L, Rijntjes J, van Waveren G, et al. Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 1999;37:14-7.
30. Myint S, Johnston S, Sanderson G, Simpson H. Evaluation of nested polymerase chain methods for the detection of human coronaviruses 229E and OC43. *Mol Cell Probes* 1994;8:357-64.
31. de Wit MAS, Kortbeek LM, van Leeuwen WJ, Koopmans MPG, Vinjé J, Bartelds AIM, Conyn-van Spaendonck MAE. Interim-rapportage van onderzoek naar gastro-enteritis in huisartsenpeilstations (NIVEL) 1996-1997. Resultaten van het eerste jaar. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 1998. Rapport nr.: 216852002.
32. de Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, van Leeuwen WJ, Vinjé J, Bartelds AIM, van Duynhoven YTPH. Interim report of a study on gastroenteritis in sentinel practices in the Netherlands (NIVEL) 1996-1999. Results of the first two years. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2001. Rapport nr.: 216852003.
33. Schlesselman JJ. *Case-control studies. Design, conduct, analysis*. Oxford University Press, New York, 1982.
34. Fouchier RAM, Bestebroer TM, Herfst S, van der Kemp L, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol* 2000;38:4096-101.

35. Claas ECJ, Sprenger MJW, Kleter GEM, van Beek R, Quint WGV, Masurel N. Type-specific identification of influenza viruses A, B and C by the polymerase chain reaction. *J Virol Meth* 1992;39:1-13.
36. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken Th, de Groot R, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine* 2001;7:719-24.
37. Kirkwood BR. *Essentials of medical statistics*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988.

Bijlage I Verzendlijst

1-2	Directeur-generaal Volksgezondheid, Drs. N.C. Oudendijk
3-4	Directeur Directie Gezondheidsbeleid, Drs. A.A.W. Kalis
5	Inspecteur-Generaal voor de volksgezondheid, Prof.dr. J.H. Kingma
6	Hoofdinspecteur voor de Curatieve Somatische Gezondheidszorg, Drs. J. Haeck
7-8	Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, J.K. van Wijngaarden, arts
9-10	Drs. G.D. van Dijk, beleidsmedewerker Directie Gezondheidsbeleid
11	Voorzitter van de Gezondheidsraad, Prof.dr. J.A. Knottnerus
12	Commissie Vaccinatie tegen Influenza van de Gezondheidsraad, t.a.v. Dhr. Sekhuis
13-22	Voorzitter begeleidingscommissie Peilstations NIVEL, Prof.dr. J. van der Zee
23-71	Deelnemende huisartsenpeilstations NIVEL
72	Dr. K. van der Velden, projectleider EISS, NIVEL, Utrecht
73	J. Paget, coördinator EISS, NIVEL, Utrecht
74	T. Meerhoff, NIVEL, Utrecht
75	H. van Raak, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Tilburg
76-80	Medewerkers Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid, Tilburg
81	Directeur Nationaal Influenza Centrum, Prof.dr. A.D.M.E. Osterhaus
82	Dr. J.C. de Jong, Erasmus Universiteit Rotterdam, afdeling Virologie
83	Dr. G.F. Rimmelzwaan, Erasmus Universiteit Rotterdam, afdeling Virologie
84	T.M. Bestebroer, Erasmus Universiteit Rotterdam, afdeling Virologie
85	Dr. E.C.J. Claas, Universiteit Leiden
86	Prof.dr. Th.J.M. Verheij, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patientgebonden Onderzoek
87	S. van Loon, arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patientgebonden Onderzoek
88	Dr. T. van Essen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patientgebonden Onderzoek
89	Prof.dr. H.J. Neijens, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
90	Prof.dr. J.L.L. Kimpen, Universitair Medisch Centrum Utrecht
91	Prof.dr. J. Dankert, Amsterdams Medisch Centrum
92	Prof.dr. J. Huisman
93	J. Graat, Afdeling Humane Voeding en Epidemiologie, Wageningen Universiteit en Researchcentrum
94	Dr. E. Stobberingh, Universiteit van Maastricht
95	Dr. J.W. Dorigo-Zetsma, ENARP, Ethiopië
96	Landelijke Huisartsen Vereniging
97	Nederlands Huisartsen Genootschap

98	Bureau van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding
99	GGD-Nederland
100-119	Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid
120	Nederlandse Vereniging voor Infectieziekten
121	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
122	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
123	Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie
124	Dr. F. van Loock, Scientific Institute of Public Health, Brussel
125	Dr. R. Reintjes, LÖGD, Munster
126	Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse bibliografie
127	Directeur RIVM, Dhr. H.A.P.M. Pont
128	Directeur Sector Volksgezondheid, Dr. D. Ruwaard
129	Hoofd LIS, Dr. J.G. Loeber
130	Dr. J.F.P. Schellekens, LIS
131	T. Kortbeek, LIS
132	H. van der Nat, LIS
133	H. Boswijk, LIS
134	J.D.D. Pronk, LIS
135	C. Baas, LIS
136	Hoofd LIO, Dr. T.G. Kimman
137	Dr. A.J. de Neeling, LIO
138	Dr. M.P.G. Koopmans, LIS
139	Dr. J.M. van Ossewaarde, LIO
140	Hoofd CIE, Dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck
141	Plaatsvervangend Hoofd CIE, Dr. Y.T.H.P. van Duijnhoven
142-146	Auteurs
147	Hoofd Communicatie, Drs. J.A.M. Lijdsman-Schijvenaars
148	Bureau Rapportenregistratie
149	Bibliotheek RIVM
150-159	Bureau Rapportenbeheer
160-200	Reserve-exemplaren

Bijlage II De luchtgeest Ariël

Henry Fuseli, Ariel, c. 1800-1810

Bron: The Folger Shakespeare Library, Washington, D.

Het verhaal 'The Tempest' (de storm) is geschreven door William Shakespeare in het jaar 1610-1611. Het gaat over de overwinning van boosaardige overheersing door geloof in eigen en bovennatuurlijke krachten. Prospero, de Hertog van Milaan, wordt bruut afgezet door zijn broer en de koning van Napels. Prospero vlucht met zijn dochter Miranda en komt op een (bijna) onbewoond eiland terecht waar hij kennis maakt met een boze heks, monsters, welgezinde geesten, nimfen en wezens van de zee. Door zijn wil om te overleven en ooit terug te keren leert Prospero in zijn afzondering zijn natuurlijke krachten kennen, en bovendien leert hij gebruik te maken van bovennatuurlijke krachten. Hij overwint de boze heks waardoor hij over haar krachten kan beschikken. Ariël, een zangerige luchtgeest, vervult bij dit alles een speciale rol. De uiteindelijke overwinning en terugkeer zijn daar op het moment dat het gelukt is zijn dochter Miranda te laten trouwen met Ferdinand, de zoon van de Koning van Napels. Daartoe ontketent Prospero eerst een storm en een schipbreuk, waaruit hij vervolgens alle opvarenden redt, waaronder de koning van Napels met bestuurlijke aanhang en Ferdinand. Als door een wonder belanden allen ongeschonden en verspreid over de hele kust van het eiland op het strand, en met kleding zo schoon en heel als ontwaakten zij slechts uit een boze droom.

De muzikale bewerking van The Tempest door Henry Purcell dateert van het midden van de tweede helft van de 17e eeuw, ongeveer 1678.

(NHD 1998)

Bijlage III Weekstaat

**Weekstaat t.b.v. centrale registratie
CONTINUE MORBIDITEITSREGISTRATIE, PEILSTATION 2000**

Proj. no.			verslagjaar	Code peilstat.	Week no.
4	0	0	0	5702	

[illegible]

Week nummer: _____

Opgemaakt d.d.: _____

Aantal dagen gerapporteerd _____

(zie voetnoot 1)

0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐

Zie ommezijde voor voetnoten

Bijlage IV Inzendformulier bij monsters voor virologie

Naam arts: Code peilstation:
 Naam patiënt:
 Geboortedatum patiënt: / / (dag/maand/jaar) Geslacht patiënt: M / V
 Datum eerste ziekte dag: / / (dag/maand/jaar) ☐ CASE ☐ CONTROLE
 Datum afname materiaal: / / (dag/maand/jaar) ☐ neuswat ☐ keelwat

Symptomen: (één of meerdere aankruisen)

- ☐ Acut begin (prodromaal stadium max. 4 dagen)
☐ Hoesten
☐ Rhinorrhoe
☐ Keelpijn
☐ Koorts
☐ Spierpijn
☐ Malaise
☐ Anders, nl.

Opmerkingen:

.....

Diagnose: (één of meerdere aankruisen)

- ☐ Influenza-achtig ziektebeeld (IAZ)
☐ Andere acute respiratoire infectie (ARI),

namelijk:

- ☐ Gewone verkoudheid
☐ Acute sinusitis
☐ Acute otitis media
☐ Acute faryngitis
☐ Acute tonsillitis
☐ Acute laryngitis
☐ Acute tracheïtis
☐ Acute bronchi(oli)tis
☐ Pneumonie
☐ Anders, nl.
☐ Anders, nl.

Heeft de patiënt in de twee weken voorafgaand aan dit

bezoek antibiotica en/of antivirale middelen gebruikt?

☐ nee ☐ ja, nl.

Schrijft u nu medicijnen voor?

☐ nee ☐ ja, nl.

Zo ja, op wiens initiatief?

☐ arts ☐ patiënt

Heeft de patiënt een influenza-vaccinatie voor dit seizoen?

☐ nee ☐ ja

Lijdt de patiënt aan een respiratoire allergie?

☐ nee ☐ ja

Lijdt de patiënt aan immunosuppressie?

☐ nee ☐ ja

Lijdt de patiënt aan een chronische ziekte?

☐ nee ☐ ja, nl.

-
- **Materiaal in transportvloeistof direct versturen. Kan dit niet, dan bewaren bij 4°C (niet invriezen).**
 - **De onbeënte transportvloeistof kan bij kamertemperatuur, in het donker (d.w.z. in ongeopende verzendzak), worden bewaard. De vloeistof blijft op deze wijze 2 jaar bruikbaar.**
 - **Voor logistieke vragen kunt u contact opnemen met Jolien Pronk (analist), tel. 030-274 2392 of 2247.**
 - **Als u medische vragen heeft, bijvoorbeeld over de uitslag, kunt u terecht bij Wendelien Dorigo (arts-microbioloog), tel. 030-274 3705 of 030-274 2889 (secretariaat).**
 - **Voor overige vragen kunt u contact opnemen met Marie-Louise Heijnen (projectleider), tel. 030-274 2115 of 030-274 3505 (secretariaat).**

Bijlage V Te bepalen pathogenen

Pathofoon	Kweek	PCR	Laboratorium
Adenovirus	*		RIVM
Coronavirus 229E		*	RIVM
Coronavirus OC43		*	RIVM
Enterovirus	*	*	RIVM
Herpes simplex virus	*		RIVM
Humaan Metapneumovirus		b	RIVM
Influenza A(H1N1)	*	a	RIVM
Influenza A(H3N2)	*	a	RIVM
Influenza B	*	a	RIVM
Para-influenzavirus 1, 2, 3, 4a, 4b	*		RIVM
Respiratoir syncytieel virus	*	*	RIVM
Rhinovirus	*	*	RIVM
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		*	RIVM
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		*	RIVM
β-haemolytische streptokokken	*		Tilburg
<i>Acinetobacter species</i>	*		Tilburg
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	*		Tilburg
<i>Candida albicans</i>	*		Tilburg
<i>Candida species</i> - overig	*		Tilburg
<i>Citrobacter species</i>	*		Tilburg
<i>Enterobacter species</i>	*		Tilburg
<i>Escherichia coli</i>	*		Tilburg
Gramnegatieve staven	*		Tilburg
<i>Haemophilus influenzae</i>	*		Tilburg
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	*		Tilburg
<i>Klebsiella species</i>	*		Tilburg
<i>Moraxella catarrhalis</i>	*		Tilburg
<i>Neisseria species</i>	*		Tilburg
Niet-fermenterende gramnegatieve staven	*		Tilburg
<i>Proteus species</i>	*		Tilburg
<i>Pseudomonas species</i>	*		Tilburg
<i>Serratia species</i>	*		Tilburg
<i>Staphylococcus aureus</i>	*		Tilburg
<i>Staphylococcus species</i> overig	*		Tilburg
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	*		Tilburg
<i>Xanthomonas species</i>	*		Tilburg

Bordetella pertussis en *Legionella pneumophila* zijn logistiek niet in te passen in deze studie-opzet omdat er ander monstermateriaal nodig is voor de detectie van deze pathogenen, namelijk een nasopharynx uitstrijk respectievelijk sputum. Bovendien is de voorgestelde case-definitie niet geschikt voor met name *Bordetella pertussis* (zou langdurig hoesten moeten zijn).

- a) De monsters worden nog getest op influenzavirus met behulp van PCR¹⁵
- b) Vanaf oktober 2001 worden de monsters getest op het recent ontdekte humane metapneumovirus³⁶

Biilage VI Vragenlijst cases

CA

ARI-EL

Acute Respiratoire Infecties in de Eerste Lijn

*Studie naar plotseling beginnende luchtweginfecties
bij huisartspatiënten*

Vragenlijst

**Wij stellen het zeer op prijs dat u bereid bent deel te nemen aan dit onderzoek.
Uw antwoorden kunnen bijdragen aan een betere bescherming tegen luchtweginfecties.**



Streeklaboratorium voor
de Volksgezondheid Tilburg

rivm
onderzoek in dienst
van mens en milieu

Lees dit voor u begint!

Het invullen van de vragenlijst

Deze vragenlijst bevat 38 vragen. Wilt u alstublieft elke vraag goed doorlezen voor u de vraag beantwoordt, en alle vragen beantwoorden (tenzij anders vermeld)?

Het beantwoorden van een vraag:

- kruis het hokje ☐ aan bij het antwoord dat voor u van toepassing is
of
- vul het antwoord in

Voorbeeld:

U bent een vrouw en bent geboren op 22 februari 1948, dan vult u de vragen zo in:

1 Wat is uw geslacht?

man ☐
vrouw ☒

2 Wat is uw geboortedatum?

__22__ / __02__ / 1948
(dag) (maand) (jaar)

Opsturen

Als u de vragenlijst volledig heeft ingevuld wilt u hem dan (zodra de luchtwegklachten, waarvoor u de huisarts heeft bezocht, voorbij zijn) terugsturen in de bijgeleverde geadresseerde envelop? (*postzegel plakken hoeft niet*)

Vragen?

Heeft u vragen? Neem dan contact op met: Marie-Louise Heijnen: 030 - 274 21 15
(secretariaat: 030 - 274 35 05), of met Berry Wilbrink: 030 - 274 40 75 (secretariaat: 030 - 274 28 89)

De door u verstrekte informatie wordt strikt vertrouwelijk behandeld

Deel 1

Dit deel van de vragenlijst is ter bevestiging van de gegevens van de deelnemer (= persoon met luchtwegklachten, bij wie de huisarts een keel-/neuswat heeft afgenomen).

0 Door wie wordt de vragenlijst ingevuld?

- ☐ Deelnemer zelf
☐ Ouder/verzorger deelnemer*
☐ Iemand anders, namelijk*:

* NB. Indien u de vragenlijst invult voor uw kind of iemand anders, moet u steeds de gegevens invullen die van toepassing zijn op deze persoon, niet de gegevens voor uzelf. Als bijvoorbeeld wordt gevraagd 'Wat is uw geslacht?', dan kruist u het geslacht van de persoon aan voor wie u de vragenlijst invult.

1 Wat is het geslacht van u (of uw kind)?

- ☐ man
☐ vrouw

2 Wat is de geboortedatum van u (of uw kind)?

_____ / _____ / _____
 (dag) (maand) (jaar)

Deel 2

De vragen in dit deel van de vragenlijst gaan over uw klachten (of die van uw kind).

Vult u vraag 6 tot en met 11 pas in, als de klachten waarvoor u naar de huisarts ging, voorbij zijn.

3 Voor welke klachten bezocht u (of uw kind) de huisarts, toen u deze vragenlijst kreeg?

4 Wanneer bezocht u (of uw kind) de huisarts voor deze klachten, toen u deze vragenlijst kreeg?

_____ / _____ / _____
 (dag) (maand) (jaar)

5 Wanneer zijn deze klachten begonnen?

_____ / _____ / _____
 (dag) (maand) (jaar)

6 Beperkten deze klachten u (of uw kind) in uw gebruikelijke dagelijkse bezigheden?

- ☐ ja, namelijk gedurende ☐☐ dagen
☐ nee

7 Heeft u (of uw kind) vanwege deze klachten bedrust gehouden?

- ☐ ja, namelijk gedurende ☐☐ dagen
☐ nee

8 Heeft u (of uw kind) verzuimd van werk of school vanwege deze klachten?

- ☐ ja, namelijk gedurende ☐☐ dagen
☐ nee

9 Heeft u verzuimd van werk of school vanwege de klachten van uw kind?

- ☐ ja, namelijk gedurende dagen
☐ nee
☐ niet van toepassing

11 Wanneer was u (of uw kind) helemaal klachtenvrij?

_____ / _____ / _____
(dag) (maand) (jaar)

10 Heeft u (of uw kind) vaker dan één keer contact gehad met de huisarts vanwege deze klachten (bezoek en/of telefonisch?)

- ☐ ja, namelijk keer in totaal
☐ nee

Deel 3

De vragen in dit deel van de vragenlijst gaan over medicijngebruik voor de luchtwegklachten van u (of uw kind).

Vraag 13 pas invullen als de klachten, waarvoor u naar de huisarts ging, voorbij zijn.

12 Heeft u (of uw kind) medicijnen gebruikt voor deze klachten in de twee weken vóór-dat u naar de huisarts ging?

- ☐ ja, nl.
.....
☐ nee

13 Heeft u (of uw kind) medicijnen gebruikt voor deze klachten, nadat u naar de huisarts ging?

- ☐ ja, nl.
.....
☐ nee

Zo ja, waren dat medicijnen op recept?

- ☐ ja
☐ nee
☐ medicijnen op recept en ook medicijnen zonder recept
☐ weet ik niet

Deel 4

Dit deel van de vragenlijst gaat over andere personen in uw omgeving met plotseling beginnende luchtwegklachten.

- 14** Is er in uw huishouden in de week vóór het begin van de klachten van u (of uw kind) iemand anders geweest met luchtwegklachten vergelijkbaar met die van u (of uw kind)? (bijvoorbeeld snotteren, verstopte neus, hoesten, keelpijn en/of koorts).

- ☐ ja
☐ nee, ga naar vraag 16
☐ niet van toepassing, ga naar vraag 16

- 15** Zo ja, wilt u de leeftijd en het geslacht van deze persoon/personen invullen:

	Leeftijd (jaren)	Geslacht (man* / vrouw*)
Persoon 1		man / vrouw
Persoon 2		man / vrouw
Persoon 3		man / vrouw
Persoon 4		man / vrouw

* omcirkelen wat van toepassing is

- 16** Heeft u (of uw kind) in de week vóór het begin van de luchtwegklachten van u (of uw kind) contact gehad met mensen buiten uw huishouden van wie u weet dat zij last hadden van luchtwegklachten vergelijkbaar met die van u (of uw kind)? (bijvoorbeeld snotteren, verstopte neus, hoesten, keelpijn en/of koorts).

- ☐ ja
☐ nee, ga naar vraag 18
☐ weet ik niet, ga naar vraag 18

- 17** Zo ja, waar heeft dit contact plaatsgevonden? (meerdere antwoorden mogelijk)

- ☐ werk
☐ school
☐ kinderopvang
☐ thuis (met bezoekers)
☐ bij vrienden/kennissen/familie
☐ in instelling: bejaardenhuis etc.
☐ openbare gelegenheid / horeca
☐ in het openbaar vervoer (bijvoorbeeld: bus, tram, trein)
☐ anders, namelijk

.....

Deel 5

De vragen in dit deel van de vragenlijst gaan over de woon- en leefsituatie van de deelnemer (= persoon bij wie de huisarts een keel-/neuswat heeft afgenomen).

18 Uit hoeveel personen bestaat uw huishouden (u zelf meegerekend)?

☐☐ volwassenen (18 jaar of ouder)

☐☐ kinderen (jonger dan 18 jaar)
Als er geen kinderen zijn, vult u hier '0' in en gaat u naar vraag 22.

** NB: Mensen woonachtig als alleenstaanden in een instelling, tehuis, studentenhuis, zusterflat, woongroep e.d. worden als 1-persoonshuishoudens gerekend. Mensen woonachtig als (echt)paar in bovengenoemde situaties worden als 2-persoonshuishoudens gerekend. Iemand die tot een huishouden behoort, woont daar minimaal 3 dagen per week.*

19 Zijn er kinderen in uw huishouden die een crèche, kinderdagverblijf of peuterspeelzaal bezoeken?

☐ ja, namelijk ☐☐ uren per week
☐ nee

20 Zijn er kinderen in uw huishouden die het basisonderwijs volgen?

☐ ja
☐ nee

21 Zijn er kinderen in uw huishouden die het voortgezet onderwijs volgen?

☐ ja
☐ nee

22 Bent u (of uw kind) op dit moment schoolgaand? (Het gaat om de persoon bij wie een keel-/neuswat is afgenomen)

☐ ja, voltijds onderwijs
☐ ja, deeltijds onderwijs
☐ ja, volwassenen-educatie
☐ ja, anders, nl.
☐ nee

23 Werkt u (betaald of onbetaald) buitenshuis?

☐ ja, namelijk ☐☐ uren per week
☐ nee, ga naar vraag 25

Zo ja, wat is uw functie?

24 In wat voor soort bedrijf/instelling werkt u?

☐ gezondheidszorg	☐ bouw
☐ onderwijs	☐ detailhandel/ winkel
☐ overheid	☐ IT
☐ industrie	
☐ horeca	
☐ agrarische sector	
☐ anders, nl.	

25 Hoe vaak maakte u (of uw kind) gemiddeld in de afgelopen 3 maanden gebruik van het openbaar vervoer (bijv. trein, bus, tram)?

☐ zelden of nooit
☐ wel eens, maar minder dan één maal per week
☐ ongeveer één maal per week
☐ meer dan één maal per week, maar niet elke dag
☐ (vrijwel) iedere dag

26 In wat voor soort woning woont u?

☐ boerderij
☐ eengezinswoning, twee-onder-één-kap, vrijstaand huis, flat, benedenwoning, bovenwoning, maisonette
☐ kamer(s) in studentenhuis/studentenflat of bij een hospita
☐ instelling zoals bejaardenhuis/gezinsvervangend tehuis/verpleeghuis etc.
☐ anders, nl.

27 Hoe verwarmt u uw woning?
(één of meerdere antwoorden aankruisen)

- ☐ centrale verwarming (CV)
☐ gaskachel(s)
☐ hete lucht verwarming
☐ houtkachel
☐ open haard
☐ weet ik niet

28 Heeft u wel eens vocht en/of schimmel in uw woning?

- ☐ ja ☐ nee ☐ weet ik niet

29 Is er een mechanisch ventilatiesysteem in uw woning ingebouwd? (afzuiging van lucht uit de keuken, wc en badkamer, vaak te herkennen aan een ronde afzuigopening; we bedoelen niet een afzuigkap)

- ☐ ja ☐ nee ☐ weet ik niet

30 Worden er in uw huishouden huisdieren gehouden? (meerdere antwoorden mogelijk)

- ☐ ja, namelijk:
☐ hond(en)
☐ kat(ten)
☐ vogel(s)
☐ konijn/cavia/hamster/marmot
☐ anders nl.
☐ nee

31 Worden er in uw huishouden landbouw-huisdieren gehouden? (meerdere antwoorden mogelijk)

- ☐ ja, namelijk
☐ varken(s)
☐ rund(eren)/kalveren
☐ paard(en)/pony(ies)
☐ scha(a)p(en)
☐ geit(en)
☐ pluimvee
☐ anders nl.:
☐ nee

Deel 6

De vragen in dit deel van de vragenlijst gaan over roken.

32 Rookt u?

- ☐ ja, sinds (jaartal)
☐ nee, nooit gerookt, ga naar vraag 34
☐ ik heb vroeger gerookt,
van (jaartal) tot en
met (jaartal)

33 Ik rook nu of ik rookte vroeger,

- sigaretten per dag **of**
 sigaretten per week
 sigaren per dag **of**
 sigaren per week
 pijpen per dag **of**
 pijpen per week

34 Rookt er iemand anders in uw huishouden?

- ☐ ja, ☐☐ personen
☐ nee, *ga naar vraag 36*
☐ niet van toepassing, *ga naar vraag 36*.

35 Hoeveel rookt deze persoon/roken deze personen samen binnenshuis? (u zelf niet meegerekend)

- ☐☐ sigaretten per dag of
☐☐ sigaretten per week
☐☐ sigaren per dag of
☐☐ sigaren per week

☐☐ pijpen per dag of

☐☐ pijpen per week

36 Hoe vaak wordt er bij u thuis (binnenshuis) gerookt door anderen dan de bewoners? (bijvoorbeeld door bezoek, oppas of medewerker van een bedrijf aan huis)

- ☐ zelden of nooit
☐ wel eens, maar minder dan één maal per week
☐ ongeveer één maal per week
☐ meer dan één maal per week, maar niet elke dag
☐ (vrijwel) iedere dag

Deel 7*Overige vragen***37 Hoe vaak heeft u (of uw kind) de huisarts bezocht in de afgelopen drie maanden, ongeacht waarvoor? (inclusief het bezoek waarbij u deze vragenlijst kreeg)**

- ☐☐ keer
☐ weet ik niet meer

38 Wat is het hoogste niveau van schoolopleiding dat u (of uw kind) heeft gevolgd en afgemaakt?

- ☐ geen opleiding afgemaakt
☐ lagere school of basisschool
☐ voorbereidend beroepsonderwijs (VBO) of lager beroepsonderwijs (LBO; bijvoorbeeld LTS, LHNO, LEAO, lagere agrarische school, handelsschool, praktijkdiploma)
☐ MAVO of (M)ULO
☐ middelbaar beroepsonderwijs (MBO; bijvoorbeeld LO-akten, MTS, MEAO, middelbare agrarische school, middelbare grafische opleiding, middelbare zeevaartschool)
☐ HAVO, atheneum, gymnasium, lyceum, MMS, HBS, VWO.
☐ hoger beroepsonderwijs (HBO; bijvoorbeeld HTS, HEAO, hogere agrarische school, MO-opleiding, sociale of pedagogische academie, hogere zeevaartschool, kunstacademie, conservatorium)
☐ universiteit

Wilt u nog even controleren of u alle vragen die u moest invullen heeft ingevuld?

De ingevulde vragenlijst in de daarvoor bestemde geadresseerde envelop doen (zonder postzegel) en graag zo snel mogelijk terugsturen als uw luchtwegklachten (of die van uw kind) voorbij zijn.

Hartelijk dank voor het invullen van de vragenlijst!

Mocht u deze vraag niet willen beantwoorden, dan hebben wij daar begrip voor; u kunt hem dan overslaan.

Bijlage VII Vragenlijst cases na afloop jaar 1

Verstuurd naar de huisartsen

peilstationnummer

Kunt u alstublieft de volgende vragen beantwoorden voor

Naam: «Naam_patient»
Geslacht: «Geslacht_»
Geboortedatum: «Geboortedatum»

die u op «afnamedatum» als case heeft bemonsterd voor de ARI-EL studie?

1. Heeft de hierboven genoemde persoon u nog eens geconsulteerd voor dezelfde klachtenepisode als waarvoor de persoon u op «afnamedatum» consulteerde? *(meerdere antwoorden mogelijk)*

- ☐ nee
- ☐ ja, ____ keer

2. Heeft u de hierboven genoemde persoon na het consult op «afnamedatum» nog medicijnen voorgeschreven voor dezelfde klachtenepisode als waarvoor de persoon u op «afnamedatum» consulteerde?

- ☐ nee
- ☐ ja, namelijk: _____

3. Is er een thoraxfoto gemaakt van de hierboven genoemde persoon naar aanleiding van de klachten waarvoor de persoon u op «afnamedatum» consulteerde?

- ☐ nee
- ☐ ja, geen afwijking geconstateerd
- ☐ ja, een pneumonie geconstateerd
- ☐ ja, andere bevinding namelijk: _____

4. Heeft u de hierboven genoemde persoon doorverwezen naar een specialist voor de klachten waarvoor de persoon u op «afnamedatum» consulteerde?

- ☐ nee
- ☐ ja, namelijk naar: _____
(specialisme noemen)

5. Is de hierboven genoemde persoon opgenomen in het ziekenhuis voor de luchtweginfectie waarvoor de persoon u op «afnamedatum» consulteerde, of voor complicaties daarvan?

- ☐ nee
- ☐ ja, namelijk voor: _____
(diagnose noemen)

Zo ja, hoelang was de persoon hiervoor opgenomen in het ziekenhuis? ____ dagen

6. Is de hierboven genoemde persoon overleden aan de luchtweginfectie waarvoor de persoon u op «afnamedatum» consulteerde, of aan complicaties daarvan?

- ☐ nee
- ☐ ja, op: ____ - ____ - 200__

Bijlage VIII Vragenlijst NIVEL-peilstationartsen na afloop jaar 1

Huisarts _____

peilstationnummer ____

Datum van invullen: ____ - ____ - 2001

1. Hoe heeft u het deelnemen aan de ARI-EL studie van oktober 2000 tm. september 2001 ervaren?

2. Heeft u bij het werven van **cases** voor de ARI-EL studie een selectie toegepast?

☐ nee☐ ja, namelijk op*(meerdere antwoorden mogelijk)*☐ beheersing van de Nederlandse taal☐ ernst van de klachten☐ leeftijd van de case☐ geslacht van de case☐ dag van de week☐ uw beschikbare tijd tijdens het spreekuur☐ noodzaak voor microbiologische diagnostiek☐ sociaal-economische status van de case☐ overige, namelijk: _____

3. Heeft u bij het werven van **controles** voor de ARI-EL studie een selectie toegepast?

☐ nee☐ ja, namelijk op*(meerdere antwoorden mogelijk)*☐ beheersing van de Nederlandse taal☐ reden van consult☐ leeftijd van de controle (naast zelfde leeftijdsklasse☐ als bijbehorende case)☐ geslacht van de controle☐ dag van de week☐ uw beschikbare tijd tijdens het spreekuur☐ relatie van de controle tot de bijbehorende case☐ sociaal-economische status van de controle☐ overige, namelijk: _____

4. Hoe verloopt de afhandeling van telefonische consulten voor IAZ of het ziektebeeld van een andere ARI in uw praktijk?

☐ (nagenoeg) alle telefonische consulten worden door mijzelf afgehandeld☐ (nagenoeg) alle telefonische consulten worden door de assistent(e) afgehandeld☐ ongeveer ____ % van de telefonische consulten wordt door mijzelf afgehandeld en ____ % door de assistent(e)☐ anders, namelijk: _____

5. Heeft u ook telefonische consulten voor IAZ of het ziektebeeld van een andere ARI gemeld op de weekstaten?

- ☐ nee
- ☐ ja, alleen de telefonische consulten door mijzelf afgehandeld
- ☐ ja, alle telefonische consulten (door mijzelf of de assistent(e) afgehandeld)
- ☐ ja, namelijk: _____

6. Heeft u ook patiënten bij wie u op huisbezoek ging voor IAZ of het ziektebeeld van een andere ARI,

gemeld op de weekstaten?

- ☐ ja
- ☐ soms
- ☐ nee

als deelnemer voor de ARI-EL studie geworven?

- ☐ ja
- ☐ soms
- ☐ nee

7. Op basis van welke criteria vroeg u microbiologische diagnostiek aan voor een patiënt met IAZ of het ziektebeeld van een andere ARI, in de periode voorafgaand aan de ARI-EL studie?
(meerdere antwoorden mogelijk)

- ☐ ik vroeg nooit diagnostiek aan voor IAZ of een andere ARI
- ☐ voor de NIVEL/RIVM IAZ-surveillance voorafgaand aan de ARI-EL studie
- ☐ ernst van de klachten
- ☐ duur van de klachten
- ☐ leeftijd van de patiënt
- ☐ of de patiënt recent in het buitenland is geweest
- ☐ andere criteria, namelijk _____

8. Ontmoedigt u patiënten om u op de praktijk te consulteren voor klachten van een IAZ of het ziektebeeld van een andere ARI?

- ☐ ja
- ☐ deels
- ☐ nee

Heeft u nog opmerkingen of suggesties?

U kunt deze vragenlijst gratis opsturen in de bijgevoegde antwoord-envelop, naar

RIVM-CIE, t.a.v. M.L.A. Heijnen
ARI-EL studie
Antwoordnummer 3205
3720 VB BILTHOVEN

Hartelijk dank voor uw medewerking.

Bijlage IX Schatting benodigde steekproefomvang

Voor een aantal situaties is met het programma Epi-info berekend hoeveel cases en controles er nodig zijn (N) om risicofactoren voor symptomatische acute respiratoire infecties bij huisartspatiënten te identificeren. Als er uitspraken per pathogeen of per leeftijdscategorie gedaan moeten worden, gelden de weergegeven aantallen per pathogeen of per leeftijds-categorie.

De benodigde steekproefomvang is afhankelijk van

- hoe vaak een bepaalde determinant (mogelijke risicofactor; bijvoorbeeld roken) voorkomt bij controles (personen zonder luchtwegklachten waarbij geen pathogeen is aangetoond),
- hoe groot het verschil is tussen cases (personen met luchtwegklachten waarbij al dan niet een pathogeen is aangetoond) en controles wat betreft het voorkomen van de betreffende determinant (OR = odd's ratio),
- de gewenste power (kans dat de nulhypothese terecht verworpen wordt); gesteld op 80%,
- de gewenste onbetrouwbaarheid (kans dat de nulhypothese onterecht verworpen wordt); gesteld op 5%.

Onderstaande berekening gaat uit van random sampling. Bij matching zou de steekproef wat kleiner kunnen zijn, maar vanwege mogelijke meetfouten, non-respons en confounding (bijvoorbeeld controles die zelf case worden) is deze berekening aangehouden.

Schatting benodigde steekproefomvang N om risicofactoren voor symptomatische acute respiratoire infecties bij huisartspatiënten te identificeren (als er b.v. 600 personen nodig zijn, betekent dat 300 cases plus 300 controles)

Percentage controles met een bepaalde determinant/risicofactor	OR	N bij tweezijdig toetsen	N bij éénzijdig toetsen
10%	1,5	1914	1526
	1,75	970	776
	2	614	492
25%	1,5	980	780
	1,75	510	408
	2	330	266
50%	1,5	814	650
	1,75	440	352
	2	296	238
75%	1,5	1198	956
	1,75	674	540
	2	466	374

Om te kunnen zeggen dat pathogeen *x* geassocieerd is met $5\% \pm 2\%$ van de symptomatische acute respiratoire infecties zijn 475 monsters nodig³⁷.

Om te kunnen zeggen dat pathogeen *x* geassocieerd is met $10\% \pm 3\%$ van de symptomatische acute respiratoire infecties zijn 400 monsters nodig.

Om te kunnen zeggen dat pathogeen *x* geassocieerd is met $1\% \pm 1\%$ van de asymptomatische acute respiratoire infecties zijn 396 monsters nodig.

Bijlage X Redenen afvallen observaties

Afvallen van observaties door te toetsen aan case/controle-definitie

484 obs.	→ 257 cases	100% cases
	→ 227 controles	100% controles
- 12 obs. : antibiotica gebruik → 472 obs. → 253 cases 98% cases		
	→ 219 controles	96% controles
- 36 obs.: geen acuut begin (bij cases) → 436 obs. → 217 cases 84% cases		
	→ 219 controles	96% controles
- 9 obs.: ziekdagen > 5 (bij cases) → 427 obs. → 208 cases 81% cases		
	→ 219 controles	96% controles
- 5 obs.: geen hoesten/rhinorrhoe/keelpijn (bij cases) → 422 obs.		
	→ 203 cases	79% cases
	→ 219 controles	96% controles
- 3 obs.: controles toch luchtwegklachten → 419 obs.		
	→ 203 cases	79% cases
	→ 216 controles	95% controles

Afvalen van controles door te vergelijken met bijbehorende cases

419 obs. → 203 cases **100% cases**
→ 216 controles **100% controles**

- 35 controles door verschil leeftijdscategorie → 384 obs. → 203 cases 100% cases
→ 181 controles 84% controles

- 20 controles door datum monsterafname → 364 obs. → 203 cases 100% cases
→ 161 controles 75% controles

- 46 controles door ontbreken van case → **318 obs.**

→ 203 cases **100% cases**
→ 115 controles **53% controles**

Bijlage XI Overige opportunistische micro-organismen

Overige micro-organismen (percentage van de ingestuurde monsters)

Micro-organisme	Cases n (%)	Controles n (%)	p-waarde
<i>Acinetobacter species</i>	4 (2)	7 (3)	0,30
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	0	2 (0,9)	0,25
<i>Candida albicans</i>	12 (6)	15 (7)	0,40
<i>Candida species</i> ^a	1 (0,5)	1 (0,5)	0,25
<i>Citrobacter species</i>	3 (2)	1 (0,5)	0,29
<i>Escherichia coli</i>	7 (3)	4 (2)	0,24
<i>Enterobacter species</i>	6 (3)	6 (3)	0,42
Gramnegatieve staven	1 (0,5)	0	0,49
<i>Klebsiella species</i>	9 (4)	7 (3)	0,35
Niet-fermenterende gramnegatieve staven	4 (2)	6 (3)	0,41
<i>Pantoea species</i>	2 (1)	0	0,23
<i>Proteus species</i>	0	1(0,5)	0,49
<i>Pseudomonas species</i>	2 (1)	4 (2)	0,37
<i>Serratia species</i>	6 (3)	2 (0,9)	0,12
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	3 (1)	0	0,11
a) anders dan <i>Candida albicans</i>			