

SAMENVATTING

Vanaf mei 1959 tot mei 1962 werd in een huisartspraktijk, waartoe ruim 4000 personen behoorden, een onderzoek verricht met de doelstelling nader feitenmateriaal toe te voegen aan de reeds uit de literatuur bekende gegevens over de endemische keelontsteking, om de huisarts in staat te stellen op meer verantwoorde wijze zijn oordeel te vormen omtrent de noodzaak van penicillinetherapie, mede in verband met de late niet purulente complicaties. Verschillende socio-economische aspecten van de praktijkpopulatie werden vergeleken met die der gemeente, waarin de praktijk gevestigd is, en met die van Nederland, om aan te geven in hoeverre de in deze praktijk waargenomen feiten ook geldig geacht konden worden voor de populatie van geheel Nederland. Tussen de praktijkpopulatie, die ongeveer 85 % van de gemeentelijke populatie was, en de gemeentelijke populatie bestonden geen duidelijke verschillen, terwijl anderzijds de vergelijking met Nederland aantoonde, dat deze populatie een overwegend agrarisch karakter had, terwijl er een relatieve overmaat aan gezinnen met zes en meer personen bestond.

In het onderzoek werden die personen betrokken, die zes jaar en ouder waren en zich tot de arts wendden met keelklachten, waarbij slikpijn en meer dan gewone roodheid van de oropharynx werden gevonden, mits geen rhinorroe, laryngitis of bronchitis aanwezig waren. Op de eerste behandelingsdag en rond de tiende en dertigste dag nadien werden deze patiënten omtrent enkele anamnestiche gegevens ondervraagd en onderzocht op de aanwezigheid van exsudaat op de tonsillen, van lymphadenitis colli en van koorts. Bovendien werd telkenmale een bacteriologisch onderzoek van de keel verricht en — bij de hercontroles — bloed afgenomen ter bepaling van de AST en de B.S.E., terwijl dan tevens de urine werd onderzocht op proteïne en op het voorkomen van erythrocyten of cylinders in het sediment.

Deze gegevens werden geregistreerd op kaarten, waarop tevens de therapiegroepen — penicilline of géén penicilline — alternerend stonden aangeduid. Een nieuwe patiënt kreeg de voorliggende kaart toegewezen, zodat niet het klinisch beeld doch de opdruk van de kaart de therapiekeuze bepaalde, teneinde een aselechte verdeling van de therapie te verkrijgen. De patiënten, die geen penicilline kregen, werden als controlegroep beschouwd.

Om een indruk te krijgen van de frequentie van subklinisch verloopende streptokokkenkeelontstekingen, werd een steekproef getrokken uit het bevolkingsregister. De ruim 600 personen van deze steekproef werden gedurende de eerste drie maanden van 1962, met een tussenpoze van 4 weken, driemaal onderzocht. Hierbij werd telkenmale nagegaan, of betrokkene gedurende de vier weken vóór het onderzoek slikpijn had gehad, terwijl bovendien een keelwat werd afgenomen voor het bacteriologisch onderzoek en bloed voor de AST-bepaling.

Er werden gedurende de onderzoeksperiode 342 patiënten geregistreerd, die voldeden aan de criteria. Bij twee (0,6 %) van hen moest direct en bij tien (3 %) later worden afgeweken van de toegewezen therapie. Bij 61 % van deze patiënten werden streptococci geïsoleerd. Dit percentage verschilde voor de verschillende leeftijdsklassen niet significant ($P = 0,40-0,30$). Wel werden bij vrouwen significant meer keelontstekingen ($P = 0,005-0,001$) en streptokokkenkeelontstekingen gevonden ($P = 0,050-0,025$). In de steekproef daarentegen werden relatief frequenter streptococci geïsoleerd bij mannelijke personen, zowel in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar ($P = 0,050-0,025$) als in de leeftijdsklasse van 20 tot 40 jaar ($P = 0,010-0,005$); slechts in de leeftijdsklasse van 40 jaar en ouder, was dit verschil niet meer significant ($P = 0,25$).

De verdeling van de patiënten met een streptokokkenkeelontsteking over de verschillende leeftijdsklassen week significant af van de verdeling van de praktijkpopulatie over de leeftijdsklassen ($P < 0,0005$). Dit werd enerzijds veroorzaakt door een relatieve overmaat aan geïnfecteerde personen in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar (54,7 % van het totaal aantal gevallen), anderzijds door het lage percentage van patiënten, dat gevonden werd in de leeftijdsklasse van 50 jaar en ouder (3,2 % van het totaal). Voor de leeftijdsklasse van 20 tot 50 jaar bedroeg dit percentage 42,1. De verdeling van de patiënten met een streptokokkenkeelontsteking over de leeftijdsklassen week niet significant af van de patiënten met een keelontsteking, waarbij geen streptococci werden gekweekt ($P = 0,90-0,80$). De frequentie van alle gevallen van keelontsteking, welke door de huisarts werden gezien, bedroeg 3,2 per honderd personen per jaar en van de streptokokkenkeelontsteking 2,0 per honderd personen per jaar. In de steekproef daarentegen toonde de procentuele verdeling van de personen, bij wie streptococci werden gekweekt, over de verschillende leeftijdsklassen reeds een sterke daling bij hen, die 20 jaar of ouder waren.

In de onderzoeksperiode hadden 270 patiënten éénmaal een keelontsteking, terwijl 30 patiënten tezamen 72 maal deze infectie hadden. Bij deze 270 patiënten werden 171 maal (63 %) streptococci gekweekt en bij 72 keelontstekingen, die bij de 30 patiënten voorkwamen 40 maal (55 %). Dit verschil is niet significant ($P = 0,30-0,20$).

Van de 342 gevallen van keelontsteking, kwamen er 11 voor bij patiënten, die wegens hun slechts tijdelijk verband met de gezinnen in de praktijkpopulatie, buiten beschouwing bleven bij de bespreking van de gezinsepidemiologie. Van de resterende 331 gevallen van keelontsteking kwamen 204 gevallen (61 %) voor bij 162 patiënten, behorend tot 72 gezinnen, terwijl de overige 127 gevallen voorkwamen bij 127 patiënten, ieder behorend tot een afzonderlijk gezin. In totaal was dus in 199 (22,5 %) van de 881 gezinnen, die deel uitmaakten van de praktijkpopulatie, één of meerdere malen keelontsteking voorgekomen. De gezinspopulatie omvatte — inclusief de leeftijdsklasse van 0 tot 6 jaar — 4.012 personen.

Het aantal gezinnen, waarin keelontsteking was voorgekomen (199) week significant af van het verwachte aantal gezinnen (242) ($P = 0,025-0,010$). Het verwachte aantal werd berekend uit het aantal patiënten, dat één of meerdere malen geïnfecteerd was, aannemende dat de grootte van het gezin, waartoe de persoon behoort, zijn infectiekans niet beïnvloedt; de frequentie bedroeg 7,2 % van de totale gezinspopulatie. Het bleek, dat dit afwijken van de verwachting veroorzaakt werd, doordat in gezinnen van zes en meer personen een relatieve overmaat aan keelontstekingen voorkwam. Ook streptokokkenkeelontstekingen werden relatief frequenter in deze gezinnen gevonden, dan op grond van de gezinsgrootte was te verwachten.

De oorzaak van dit fenomeen is vermoedelijk gelegen in het feit, dat van de 262 gezinnen met zes of meer personen er 225 (85,8 %) waren, waarin schoolgaande kinderen voorkwamen, terwijl er van de 619 gezinnen met minder dan zes personen slechts 132 (21,3 %) waren, waarin schoolgaande kinderen voorkwamen. In de groep gezinnen met zes of meer personen was dus in een veel hoger percentage de leeftijdsklasse van 4 tot 15 jaar vertegenwoordigd, waarbij een relatieve overmaat aan keelontstekingen werd gevonden.

Nog twee andere factoren, die mogelijk van invloed waren op de toename van de in dit onderzoek geregistreerde gevallen van keelontstekingen in de grotere gezinnen, werden nagegaan, namelijk: de 'medische consumptie' en de welstand. De 'medische consumptie' werd als 'hoog' gekwalificeerd als een gezin gedurende anderhalf jaar maandelijks was bezocht. De medische consumptie bleek evenwel een dalende tendens te tonen, naarmate de gezinsgrootte toenam. Het percentage van de gezinnen met hoge medische consumptie, waarin keelontsteking voorkwam was 23, terwijl dit voor de overige gezinnen 22 bedroeg. Als maatstaf voor de welstand werd aanvaard het al of niet aangesloten zijn bij een ziekenfonds. Het percentage gezinnen, dat hierbij aangesloten was, week bij gezinsgroepen van verschillende grootten weinig af van het gemiddelde, dat ruim 70 bedroeg. Het percentage gezinnen, waarin keelontsteking voorkwam, bedroeg bij de

gezinnen, die wél en bij de gezinnen die niet bij een ziekenfonds aangesloten waren respectievelijk 24 en 18. Deze beide factoren zijn dus niet van invloed geweest. Men kan stellen, dat het moeilijk te analyseren is, welk der factoren: leeftijdsopbouw, schoolbezoek, of de gezinsgrootte zelf, de grootste invloed op dit fenomeen hebben.

De verdeling van de patiënten met keelontsteking, waarbij al dan niet streptococci werden geïsoleerd, over de totale onderzoeksperiode, toonde gedurende de eerste twee onderzoekjaren een duidelijke najaarstop. Tijdens deze najaarstoppen bedroeg het percentage keelontstekingen, waarbij streptococci werden gekweekt respectievelijk 73 en 92, terwijl het in de verschillende perioden van het onderzoek schommelde. Het laagste percentage bedroeg 33. Tijdens elk van deze beide toppen werd een bepaald type van *Streptococcus* gedurende korte tijd relatief frequent gekweekt. Deze werden daarom als epidemische typen beschouwd; het waren respectievelijk type 1 en type 6. *Streptococcus* type 12 werd daarentegen gedurende de totale onderzoeksperiode bij patiënten geïsoleerd, doch in toenemende relatieve frequentie namelijk — gedurende de drie opeenvolgende jaren — bij respectievelijk 14 %, 28 % en 50 %. Hoewel streptococci type 1 en type 6 na de epidemische verheffing niet meer werden geïsoleerd bij patiënten, werden zij wel gekweekt bij personen in de steekproef. De hoge relatieve frequentie van streptococci type 12 bij patiënten in het derde onderzoekjaar werd eveneens bij de personen in de steekproef teruggevonden.

De verdeling van de beide epidemische typen 1 en 6 over de verschillende leeftijdsklassen week in dit opzicht af van de overige typen. Type 1 werd relatief frequenter dan de overige typen geïsoleerd bij patiënten in de leeftijdsklasse van 40 jaar en ouder ($P = 0,050-0,025$), terwijl type 6 relatief frequenter werd gekweekt bij patiënten in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar; doch dit verschilde nog juist niet significant van de verdeling van de overige typen over de leeftijdsklassen ($P = 0,10-0,05$). De verdeling van de patiënten met type 12 over de leeftijdsklassen week niet af van die der overige typen.

In de controlegroep werd bij 31 (44 %) van de 71 patiënten, bij wie streptococci werden geïsoleerd, een significant AST-verloop gevonden. Bij de 29 patiënten met streptococci type 1 in de controlegroep bedroeg dit percentage 36, bij de 23 patiënten met streptococci type 6, 45. De epidemische typen weken dus in dit opzicht niet veel af van de overige typen. Van de 37 patiënten, bij wie in het derde jaar streptococci type 12 werden gekweekt, werd in de controlegroep bij 8 % een significant AST-verloop gevonden. Dit week dus duidelijk af van het AST-verloop bij de patiënten met de andere typen van *Streptococcus* ($P = 0,025-0,01$). Bij één van 17 patiënten in de controlegroep, bij wie geen streptococci werden gekweekt, kwam een significante AST-stijging voor.

Het effect van penicillinetherapie op de aanwezigheid van streptococci in de keel was van die aard, dat in de groep met adequate penicillinetherapie, waarin de patiënten bijna zonder uitzondering benzathine penicilline-G kregen, bij het onderzoek op de tiende en dertigste dag significant minder streptococci, respectievelijk 1 % en 5 %, werden geïsoleerd, dan bij de patiënten, die penicilline-V capsules minder dan 7 dagen gebruikten, waarbij deze percentages respectievelijk 38 en 33 waren ($P = 0,005-0,001$). Het verschil in dit opzicht tussen de penicillinegroep en de controlegroep, waarin bij respectievelijk 91 % en 80 % nog streptococci werden gekweekt, was zeer significant ($P < 0,0005$). Bij 9 (7,5 %) van de 120 patiënten uit de controlegroep, bij wie driemaal een bacteriologisch onderzoek was verricht, werden ofwel typeveranderingen gevonden, dan wel — in de negatieve groep — bij hercontrole streptococci gekweekt. Deze frequentie van 7,5 nieuwe stammen per 100 personen per maand, komt overeen met 0,9 per persoon per jaar. Uit het onderzoek bleek tevens een duidelijk verband te bestaan tussen enerzijds de duur van de aanwezigheid van streptococci onder invloed van de therapie en anderzijds de relatieve frequentie van significante AST-veranderingen, in die zin, dat hoe langer de Streptococcus aanwezig was, hoe hoger het percentage patiënten met significante AST-verandering was. De therapie had eveneens invloed op de B.S.E. en wel dusdanig, dat bij de patiënten met streptokokkenkeelontsteking, die penicilline kregen, tien dagen later slechts bij 13 % een B.S.E. van 11 mm in een uur of hoger werd gevonden, terwijl dit bij 50 % van de patiënten in de controlegroep het geval was ($P = 0,010-0,005$). Bij de patiënten, bij wie geen streptococci werden gekweekt, bestond in dit opzicht geen verschil. In de controlegroep kwam duidelijk vaker een verhoogde B.S.E. voor bij patiënten met dan bij patiënten zonder streptococci ($P = 0,010-0,005$).

Bij ongeveer 85 % van de patiënten met streptococci werd koorts of exsudaat of lymphadenitis colli gevonden; ongeveer 75 % had de combinatie van exsudaat en lymphadenitis colli; ongeveer 70 % toonde de combinatie van koorts met exsudaat of koorts met lymphadenitis colli en slechts ongeveer 55 % had de combinatie van deze drie symptomen, naast de symptomen rode pharynx en slikpijn. Van de patiënten, bij wie géén streptococci werden gekweekt, had bijna 45 % exsudaat al of niet gecombineerd met lymphadenitis colli, terwijl ongeveer een derde van hen de combinatie van deze drie symptomen had. Alle syndromen, die uit een combinatie van de gestelde criteria en een der drie bovenvermelde symptomen zijn samengesteld, kwamen vaker voor bij patiënten met, dan bij patiënten zonder streptococci in de keel. Deze verschillen zijn significant, behalve voor het syndroom bestaande uit slikpijn, rode keel,

koorts, exsudaat en lymphadenitis colli ($P = 0,10-0,05$). In de groepen van patiënten, verdeeld naar de verschillende combinaties van symptomen, toonden de percentages van hen, bij wie streptococci werden gevonden, slechts geringe onderlinge verschillen, zodat geen der genoemde syndromen specifiek genoemd mag worden voor een streptokokkenkeelontsteking. Van de patiënten met een streptokokkenkeelontsteking, behorend tot de controlegroep werden bovenvermelde syndromen — tegen de mogelijke verwachting in — minder frequent gevonden bij hen, die een significant AST-verloop hadden, dan bij hen, bij wie geen significante AST-verandering werd gevonden. Deze verschillen kunnen evenwel blijkens de toetsing op het toeval berusten.

Vergeleken met de patiënten, bij wie geen tonsillectomie was verricht, werd bij hen, bij wie dit wel was geschied, duidelijk minder vaak exsudaat ($P = 0,025-0,010$), lymphadenitis colli ($P = 0,025-0,010$) of de combinatie van beide symptomen gevonden ($P = 0,050-0,025$). Bij patiënten, bij wie tonsillectomie was gedaan, werden relatief minder vaak streptococci gekweekt dan bij patiënten, bij wie geen tonsillectomie had plaats gehad. Dit verschil is echter juist niet significant ($P = 0,10-0,05$). Bij de personen in de steekproef, bij wie tonsillectomie was verricht, werden significant minder vaak streptococci geïsoleerd ($P = 0,050-0,025$).

Ten aanzien van de complicaties zij vermeld, dat van de 342 patiënten bij twee (0,6 %) een scarlatiniform exantheem werd gevonden; bij de een werd Streptococcus type 14 gekweekt, terwijl bij de andere geen bacteriologisch onderzoek werd verricht; beiden behoorden tot de penicillinegroep. Bij vier patiënten (1,2%) kwamen purulente complicaties voor; zij behoorden tot de controlegroep. Bij twee van hen was dit geen reden voor therapiewijziging; de complicaties waren een peritonsillair abces op de zesde ziektedag en een otitis media op de derde ziektedag; uit de keelwatten werden respectievelijk géén streptococci en streptococci type 1 geïsoleerd. Bij de twee overigen waren een peritonsillair infiltraat en een dreigend panaritium redenen tot therapiewijziging; bij beiden werd overgegaan op één injectie van 1.200.000 E benzathine penicilline-G, gecombineerd met procaine-penicilline, tweemaal daags 600.000 E gedurende vijf dagen; uit de keelwatten werden respectievelijk streptococci type 9 en geen streptococci maar Staphylococcus aureus met positieve coagulase reactie gekweekt. Bij acht patiënten (2,4 %) — eveneens allen behorend tot de controlegroep — werd in de loop van de behandeling de therapie gewijzigd wegens het aanhouden of zelfs toenemen der klachten; bij allen werd overgegaan op één injectie benzathine penicilline-G; bij zeven van hen werden streptococci gekweekt.

In de onderzoeksperiode kwam bij twee negenjarige jongens en een vrouw van 35 jaar een aanval van acuut reuma volgens de gemodifi-

ceerde criteria van Jones voor. Bij geen van hen was iets bekend over een voorafgaande aanval van acuut reuma of over de aanwezigheid van reumatische hartafwijkingen, terwijl zij reeds lang tot de praktijkpopulatie behoorden. Allen hadden twee tot zes weken voor de aanval klachten gehad, die een keelontsteking deden vermoeden, doch deze waren van dermate lichte aard geweest, dat geen medische hulp was ingeroepen. Bij de vrouwelijke patiënte werd geen bacteriologisch onderzoek verricht, voordat penicillinetherapie werd gegeven; bij de beide jongens werden respectievelijk streptococci type 6 en type 2 gekweekt. Streptococcus type 6 was een epidemisch type in de periode, waarin ze werd gekweekt, terwijl type 2 nog niet was geïsoleerd bij patiënten met keelontsteking, hoewel de acuut reuma patiënt met dit type pas in het derde jaar voorkwam. Alle patiënten genazen zonder cardiale restverschijnselen.

Bovendien werden een vijftigjarige man en twee jongens — respectievelijk zes en tien jaar oud — geregistreerd als 'suspect voor acuut reuma', omdat zij drie 'minor criteria' van Jones hadden, namelijk arthralgie, een verhoogde B.S.E. en een positieve kweek. De streptococci behoren tot de beide, in dit onderzoek, epidemische typen 1 en 6. Allen hadden keelklachten gehad (10 tot 26 dagen voor de gewrichtsklachten), doch alleen de vijftigjarige patiënt werd gezien met een keelontsteking, die voldeed aan de gestelde criteria; behorend tot de controlegroep, kreeg hij gedurende vijf dagen een sulfonamide-therapie, terwijl hij bij controle op de tiende dag benzathine penicilline-G kreeg wegens verspringende gewrichtspijnen.

In de onderzoeksperiode kwamen twee patiënten met een acute glomerulonefritis voor. De eerste was een man van 21 jaar, die in 1945 eveneens deze ziekte doormaakte. Hij was 16 dagen voordien gezien met keelklachten, die evenwel niet gepaard gingen met slijkpijn. Er werd geen bacteriologisch onderzoek verricht en geen antibiotische therapie gegeven. Het tweede geval betrof een elfjarig meisje, dat drie jaar voordien een tonsillectomie had ondergaan. Zij had zelf geen keelklachten gehad, doch haar broer was veertien dagen voordien gezien met een keelontsteking, waaruit streptococci type 14 werden geïsoleerd; behorend tot de penicillinegroep, was hij behandeld met één injectie van 600.000 E benzathine penicilline-G. Ook bij het meisje werd type 14 gekweekt.

Als subklinische manifestaties van acute nefritis zijn mogelijk te beschouwen de gevallen van proteïnurie en/of erythrocyturie, welke bij de hercontroles werden gevonden. Gedurende de beide eerste onderzoekjaren werd bij patiënten met streptococci type 12 significant vaker proteïnurie gevonden, dan bij de patiënten, bij wie andere typen werden geïsoleerd ($P = 0,010-0,005$), terwijl proteïnurie ook frequenter voorkwam bij patiënten met streptococci in de keel, dan bij

degenen, bij wie dit micro-organisme niet werd gekweekt ($P < 0,001$). In het derde onderzoekjaar nam de relatieve frequentie van streptococci type 12 sterk toe, doch in dat jaar werd bij patiënten met dit type géén proteïnurie gevonden, waardoor de significante verschillen verloren gingen. Het verschil in frequentie van proteïnurie bij patiënten met streptococci type 12 tussen de eerste twee en het derde onderzoekjaar is significant bij een 1 % drempel. In de totale onderzoeksperiode hadden twee (2 %) van de 122 patiënten met een negatieve cultuur op streptococci een erythrocyturie, terwijl dit gevonden werd bij drie (5 %) van de 62 patiënten met type 12 en bij drie (2 %) van de 135 patiënten met stammen van Streptococcus, die niet tot type 12 behoorden. Het verschil in voorkomen van erythrocyturie tussen beide laatstgenoemde groepen is niet significant ($P = 0,20$). Bij alle patiënten met proteïnurie en/of erythrocyturie waren deze afwijkingen een half jaar, nadat zij werden geconstateerd, verdwenen, terwijl bij geen van hen een stijging van de bloeddruk werd waargenomen.

Bij personen in de steekproef was mogelijk na te gaan, hoe groot het aantal subklinische gevallen van keelontsteking in een bepaalde periode kon zijn. Bij 445 deelnemers werd driemaal een bacteriologisch onderzoek verricht en tenminste tweemaal de AST bepaald, terwijl bij hen tevens werd nagegaan, of zij gedurende de vier weken voor elk onderzoek slijkpijn hadden gehad. Het bleek dat 25 % de vraag naar slijkpijn bevestigend had beantwoord. Van de 120 personen met een positieve cultuur op streptococci hadden er 20 (17 %) deze klacht gehad, terwijl 91 (28 %) van de 325 personen met een negatieve kweek dit symptoom hadden ervaren. Het verschil tussen beide groepen is significant ($P = 0,025-0,010$). Van de 14 deelnemers met een positieve kweek en een significante AST-verandering hadden er 3 (21 %) slijkpijn gevoeld; van de 292 deelnemers met een negatieve cultuur en géén significante AST-verloop hadden er 79 (27 %) keelklachten gehad. Het verschil tussen beide groepen is evenwel niet significant ($P = 0,70-0,60$).

Er was dus, althans gedurende de steekproefperiode, een negatieve relatie tussen het vóórkomen van keelklachten en de aanwezigheid van streptococci, hetgeen mogelijk te verklaren is door een relatief frequenter voorkomen van virale luchtweginfecties in de steekproefperiode. Bij 14 (12 %) van de 120 personen met een positieve kweek werd een significant AST-verloop gevonden en eveneens bij 33 (10 %) van de 325 personen met een negatieve cultuur. In beide groepen is het percentage bijna even hoog ($P = 0,70-0,60$).

In de steekproef kwamen bij 14 (3,1 %) van de 445 personen een positieve cultuur van streptococci en een significant AST-verloop voor. De praktijkpopulatie van zes jaar en ouder omvatte in de steekproefperiode 3.916 personen. Indien deze hele populatie onderzocht

zou zijn, zouden mogelijk ook daarin bij 3,1 % een positieve cultuur en een significant AST-verloop gevonden zijn; dit zou dan bij ruim 120 personen het geval zijn geweest. In de steekproefperiode werden evenwel slechts 17 patiënten met een streptokokkenkeelontsteking gezien. Indien geen van hen penicillinetherapie zou hebben gehad, dan zou, evenals in de controlegroep, bij 44 % een significant AST-verloop gevonden zijn, dus bij 8 patiënten. Dit zou inhouden, dat althans in de steekproefperiode slechts 6 % van het werkelijke aantal patiënten met een streptokokkenkeelontsteking door de arts was gezien. In deze periode was het aantal patiënten met keelontsteking echter lager dan de gemiddelde frequentie in de totale onderzoeksperiode, welke 3,2 per honderd personen per jaar bedroeg voor alle gevallen van keelontsteking en 2,0 voor de streptokokkenkeelontsteking. Indien men deze frequentie ook zou aanvaarden voor de steekproefperiode, dan zou niet 6 % doch 15 % door de arts gezien zijn en dus ongeveer 85 % 'gemist'.

Ook op andere wijze is het vermoedelijke percentage, dat niet gezien wordt, te berekenen. Uitgaand van een streptokokkeninfectie frequentie van 20,5 per honderd personen per jaar voor de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar, zoals werd gevonden door een aantal onderzoekers, die de onderzochte populatie intensief vervolgden, komt men tot ongeveer een even hoog percentage patiënten, dat niet gezien wordt door de huisarts. Deze ziet namelijk alleen degenen, die zich spontaan tot hem wenden. In de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar bedroeg gedurende de onderzoeksperiode het gemiddeld jaarlijks percentage streptokokkenkeelontsteking 3,2. Ook hieruit is te berekenen, dat het aantal patiënten, dat niet gezien wordt door de huisarts, ongeveer 85 % bedraagt. Tot de patiënten, die 'gemist' werden, behoorden ook de drie patiënten met acuut reuma en de patiënte met acute glomerulonefritis. De frequenties van deze complicaties zou dan respectievelijk 0,4 % en 0,1 % bedragen.

Alvorens tot een therapie-advies werd geconcludeerd, werden de voor- en nadelen van penicillinetherapie overwogen. Als voordelen werden aangemerkt: het praktisch atoxisch zijn van dit antibioticum; de snelle klinische genezing, welke het teweeg brengt bij streptokokkenkeelontsteking en het vermogen tot eradicatie van de streptokokken bij adequate dosering, waardoor de kans op contactinfecties gering wordt en althans ten aanzien van acuut reuma de preventieve werkzaamheid onomstotelijk vaststaat. De nadelen van deze therapie zijn het gevaar van sensibilisatie en de vervanging van penicillingevoelige micro-organismen door hiervoor ongevoelige stammen. Dit laatste aspect werd bevestigd door een onderzoek in de eigen praktijk, waaruit bleek, dat vanaf 1953 tot 1963 het percentage voor penicilline resistente stammen van *Staphylococcus aureus*, dat was geïsoleerd bij patiënten

met infecties van de cutis en de subcutis, was toegenomen van 4 tot 21. Bij patiënten, die een voorafgaand contact met een ziekenhuis hadden gehad, werden relatief meer resistente stammen gekweekt, dan bij patiënten, die dit contact niet hadden. Het verschil was echter niet significant ($P = 0,90 - 0,80$). Bij degenen evenwel, bij wie resistente stammen werden gevonden, was het percentage, dat in de voorafgaande periode antibiotica had gekregen, significant hoger dan bij hen, bij wie niet-resistente stammen werden geïsoleerd ($P = 0,010 - 0,005$).

Afgezien reeds van het feit, dat de huisarts niet in staat is op klinische gronden een onderscheid te maken tussen keelontstekingen, veroorzaakt door streptococci en keelontstekingen met een andere pathogenese, en dat door bacteriologisch onderzoek bij maximaal 60 % der keelontstekingen streptococci worden gevonden, is het therapie-advies ten aanzien van streptokokkenkeelontsteking afwijkend van de richtlijnen van het COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS (1955), inhoudende dat alle infecties, veroorzaakt door streptococci op adequate wijze met antibiotica — bij voorkeur penicilline — moeten worden behandeld. Zulks geschiedt op grond van de navolgende feiten:

1. door bacteriologisch onderzoek worden slechts in 80 % van de gevallen de werkelijk aanwezige streptococci gevonden;
2. bij maximaal 55 % van de patiënten met een keelontsteking, waarbij streptococci worden geïsoleerd, is dit micro-organisme het causale agens, doch de symptomatologie van deze patiënten geeft geen aanwijzing hiertoe;
3. omdat de huisarts waarschijnlijk slechts 15 % van alle patiënten met streptokokkenkeelontsteking ziet, zou zijn bijdrage tot de preventie van acuut reuma beperkt zijn;
4. de geringe frequentie van acuut reuma na onbehandelde 'bewezen' streptokokkenkeelontsteking wettigt niet de patiënt bloot te stellen aan de overigens weinig frequent voorkomende en, in ernstige vorm, zeer zeldzame nadelen van penicillinetherapie.

De afwijking van de richtlijnen van het COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS houdt niet in, dat penicillinebehandeling wordt verworpen voor alle streptokokkenkeelontstekingen.

Deze therapie, in adequate dosering, wordt geïndiceerd geacht bij:

1. een ernstige keelontsteking, zulks mede in verband met de snelle klinische genezing;
2. een keelontsteking bij patiënten, die volgens de anamnese acuut reuma, chorea minor of acute glomerulonefritis hebben doorgemaakt;
3. een keelontsteking bij patiënten, jonger dan 50 jaar, met een ver-

- worven of een congenitale hartafwijking, waarbij elke mogelijke additieve hartlaesie moet worden vermeden;
4. patiënten met een klassieke roodvonk en de gezinscontacten;
 5. patiënten met een acute glomerulonefritis en de gezinscontacten;
 6. patiënten met keelontsteking in gezinnen, waarvan een der gezinsleden acuut reuma of acute glomerulonefritis heeft doorgemaakt;
 7. patiënten met keelontsteking, waarbij door een of andere oorzaak een verminderde afweer tegen infecties te verwachten is (o.a. patiënten met cortisontherapie, leucaemie, hypo- of agammaglobulinaemie);
 8. patiënten met keelontsteking in gesloten gemeenschappen van jonge mensen, indien zich een epidemische verheffing voordoet.

Indien tenslotte in bepaalde gebieden plotseling een toename voorkomt van patiënten met acuut reuma of acute nefritis, zullen niet alleen de betrokken patiënten en hun gezinsleden dienen te worden behandeld met penicilline, doch zullen ook een bacteriologisch en eventueel serologisch onderzoek moeten worden verricht, zowel in de betrokken gezinnen als in de scholen in dit gebied. Hiertoe zou de hulp van een 'epidemiologisch' team onontbeerlijk zijn.

SUMMARY

In order to collect more information on endemic pharyngitis than is already known from the literature and to enable the general practitioner to evaluate the necessity for penicillin treatment with respect to the late non-suppurative complications, a study was carried out in one general practice comprising 4000 people, from May 1959 through April 1962. Various socio-economic aspects of the practice population were compared with those of the municipality in which the practice is located and with The Netherlands at large to determine whether the data obtained in this practice could be extrapolated to the whole country. No distinct differences were found between the practice population, which comprised about 85 % of the municipal population and the municipal population itself; comparison with The Netherlands as a whole showed that the practice population has a predominantly agricultural character and a relative excess of families with 6 or more members.

Included in the study were patients aged 6 years and older who showed complaints of sore throat, especially on swallowing, and redness of the oropharynx; cases showing rhinorrhoea, laryngitis, and bronchitis were excluded. Fever was not a prerequisite for admission. On admission to the study and on the tenth and thirtieth days of follow-up, a short history was taken and the patients examined for exudate of the tonsils, anterior cervical adenitis, and fever. At each examination a throat swab was taken; and at the two follow-up examinations blood samples were drawn for the determination of antistreptolysin-O and sedimentation rate, and urinalysis was performed for proteinuria and erythrocytes or cylinders in the sediment.

These findings were recorded on standardized data cards. The cases qualifying for study according to the criteria were allocated to two treatment groups, one of which was to receive penicillin and the other no penicillin (control group). A person just entering the study was assigned the foremost card from a file in which colour-coded cards had been placed in systematic alternating order. Thus, the colour of the card assigned rather than the clinical picture determined the treatment group.

To determine the prevalence of cases of subclinical streptococcal pharyngitis a random sample of the population was taken from the