

DE KEELONTSTEEKING
IN DE HUISARTSPRAKTIJK

A. W. BOTS

A. W. BOTS . DE KEELONTSTEEKING IN DE HUISARTSPRAKTIJK

DE KEELONTSTEKING IN DE HUISARTSPRAKTIJK

DE KEELONTSTEKING IN DE HUISARTSPRAKTIJK

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. D. J. KUENEN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER
WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN, TEN OVER-
STAAN VAN EEN COMMISSIE UIT DE SENAAT TE VERDE-
DIGEN OP WOENSDAG 20 JANUARI 1965 TE 16.00 UUR

DOOR

ADOLF WILLEM BOTS
geboren in 1914 te Voorhout

1965

H. E. STENFERT KROESE N.V. / LEIDEN

PROMOTOR: PROF. DR. W. R. O. GOSLINGS

*Aan mijn ouders
Aan mijn vrouw
Aan mijn kinderen*

INHOUD

HOOFDSTUK I. INLEIDING EN DOELSTELLING	1
Omschrijving van gebruikte begrippen en afkortingen. .	5
HOOFDSTUK II. DE POPULATIE EN DE METHODEN VAN ONDERZOEK	6
A. De populatie van Voorhout	6
B. De praktijkpopulatie	11
C. De patiënten en hun gegevens	14
D. De methoden van onderzoek	22
E. Het onderzoek naar de frequentie van subklinisch ver- lopende streptokokkenkeelontstekingen door middel van een steekproef	28
HOOFDSTUK III. DE RESULTATEN	30
A. De klinische en bacteriologische resultaten	30
B. De epidemiologie	50
C. De gezinsepidemiologie	64
D. De resultaten uit de steekproef	71
HOOFDSTUK IV. BESCHOUWINGEN	77
Samenvatting	104
Summary	115
Literatuur	125

INLEIDING EN DOELSTELLING

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd verricht op initiatief en onder leiding van Prof. Dr. W. R. O. Goslings, hoofd van de afdeling Microbiële Ziekten, Academisch Ziekenhuis te Leiden. Het bacteriologisch en serologisch onderzoek kwam tot stand met medewerking van de analisten en laboranten: mej. C. H. Dinsbach, mej. A. C. de Feyter en mevr. M. A. Schaefer-Geenjaar, werkzaam in het klinisch-bacteriologisch laboratorium van bovengenoemde afdeling (Hoofd: J. C. Lorrier, bacteriologe) en mevr. V. G. H. Cosijn-Smeets, mej. C. C. van Niekerk, mej. E. J. M. Romijn, mej. C. H. L. Wolters en mevr. V. A. A. M. Brentjes-Meuwissen, destijds kandidaats-assistente, werkzaam in het research laboratorium van deze afdeling (Hoofd: Dr. H. A. Valkenburg).

De typering van de gekweekte groep A streptokokken geschiedde in de afdeling Streptococcus-onderzoek (Hoofd: Dr. C. E. de Moor) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid te Utrecht.

Vanaf 1 november 1960 werd het materiaal voor het onderzoek mede verzameld door W. J. Binnema, arts te Voorhout. De praktijkassistenten mevr. T. Sterkman-Douwes en mej. H. van Velzen vervulden een actieve rol bij het vervolgonderzoek van de patienten.

Bij het samenstellen van de steekproef werd medewerking verkregen van de afdeling Bevolking van de gemeentesecretarie en bij het onderzoek van de personen in de steekproef van mej. C. Meyssen, wijkverpleegster van het 'Wit-Gele Kruis' ter plaatse.

Dat dit onderzoek tot stand kon komen is mede het gevolg van de grote bereidwilligheid der plaatselijke bevolking, zowel bij de hercontroles van de patienten, als bij het deelnemen aan de steekproef in het derde jaar.

De uitwerking van de epidemiologische facetten geschiedde onder leiding van Dr. H. A. Valkenburg, terwijl Dr. M. J. Haverkorn van Rijsewijk een groot deel van de statistische analyse verzorgde.

Mevrouw I. Seeger-Wolf corrigeerde de engelse samenvatting.

Het derde jaar van het onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. te Den Haag.

Een keelontsteking is een ziektebeeld, dat kan worden gerangschikt onder de lichtere aandoeningen. De diagnose en de behandeling liggen dan ook geheel op het werkt terrein van de huisarts.

Enkele decennia geleden, toen causale therapie van infecties nog niet mogelijk was, leverde de behandeling van het ziektebeeld voor de huisarts praktisch geen moeilijkheden op. Met of zonder symptomatische therapie genas de patiënt veelal in enkele dagen.

Zelfs bekendheid met het feit, dat de pathogenese van de keelontstekingen verschillend van aard kon zijn en althans voor een deel werd veroorzaakt door bèta-haemolytische streptococci, schiep geen extra problemen voor hem. Noch de eventuele bacteriële complicaties, zoals o.a. een soms veretterende lymphadenitis, een peritonsillair abces, een otitis media, noch de late, niet purulente complicaties, zoals het acuut reuma en de acute glomerulonefritis, die op keelinfecties met deze micro-organismen konden volgen, kon hij door zijn therapiekeuze geheel of ten dele voorkomen (Coburn e.a. 1932 en Madsen e.a. 1940).

Twee feiten hebben hierin verandering gebracht. De ontdekking van specifiek gerichte antibacteriële middelen (sulfonamiden, antibiotica) maakt het mogelijk een deel van de keelontstekingen, voornamelijk die, welke worden veroorzaakt door bèta-haemolytische streptococci, causaal te behandelen.

Belangrijker was wellicht nog, dat uit onderzoekingen van o.a. Wannamaker e.a. (1951), Rammelkamp e.a. (1952) en Rantz e.a. (1952) bleek, dat door een tijdig ingestelde adequate penicilline-therapie bij infecties, veroorzaakt door bèta-haemolytische streptococci, behorend tot groep A, de frequentie van acuut reuma van gemiddeld ongeveer 3 % kon worden teruggebracht tot 0,3 %. Ook een vermindering van het optreden van acute glomerulonefritis leek bereikbaar (Denny e.a. 1953).

Deze onderzoekingen leidden er toe, dat o.a. het COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS (1955) het vrij stringente advies gaf om elke infectie, veroorzaakt door dit micro-organisme met antibiotica — bij voorkeur penicilline — te behandelen. Het is bekend, dat de keelontstekingen, veroorzaakt door bèta-haemolytische streptococci groep A, bijna 75 % uitmaken

van alle infecties door dit micro-organisme veroorzaakt (Breese 1953). Hierdoor krijgt de behandeling van keelontsteking naast een therapeutisch ook een preventief aspect, hetgeen juist voor de huisarts belangrijke consequenties inhoudt.

Indien er geen enkel nadeel was verbonden aan de behandeling met antibiotica, en wel speciaal met penicilline, dan zou het therapieadvies bij infecties door streptococci groep A voor de huisarts geen enkel probleem vormen. Zou hij immers aan alle patiënten met keelontsteking een penicillinebehandeling geven, dan had hij de zekerheid, dat zijn therapie — hoewel voor een gering percentage der patiënten — preventief werkte, terwijl hij zich, wat de overige patiënten betrof, kon beroepen op de onderzoeken van Chapple e.a. (1956), die hadden aangetoond, dat penicillinetherapie de ziekteduur van keelontsteking verkortte.

Penicillinetherapie is evenwel niet absoluut onschadelijk. Hoewel dit antibioticum atoxisch is, bestaat enerzijds het gevaar van sensibilisatie, terwijl anderzijds de mogelijke vervanging van penicillinegevoelige organismen door ongevoelige micro-organismen (b.v. staphylococci) nadelen voor de patiënt kan inhouden (Guthe e.a. 1958 en Feinberg e.a. 1956). Deze nadelen dienen dus zorgvuldig te worden afgewogen tegen de voordelen van de penicillinetherapie, vooral ten aanzien van het preventieve aspect.

Tengevolge van verschillende oorzaken stuitte de huisarts bij zijn oordeelvorming op moeilijkheden. Vooreerst bleek uit publicaties, dat het in de algemene praktijk niet mogelijk was op klinische gronden de endemische keelontsteking, veroorzaakt door bèta-haemolytische Streptococcus behorende tot groep A, te onderscheiden van de keelontsteking van virale oorsprong (Breese e.a. 1954 en Siegel 1956). De diagnose zou bij minstens 30 % der patiënten met een keelontsteking foutief worden gesteld, indien geen bacteriologisch onderzoek zou worden verricht. De moeilijkheden, welke aan de realisatie van een stringent vereist bacteriologisch onderzoek zijn verbonden, zijn dermate groot, dat dit onderzoek alleen verantwoord lijkt, indien vaststaat, dat na endemische streptokokkenkeelontsteking de frequentie van het optreden van acuut reuma in de orde van grootte zou liggen, welke door de Amerikaanse onderzoekers bij epidemische keelontsteking onder recruten was vastgesteld (Wannamaker e.a. 1951, Rammelkamp e.a. 1952 en Rantz e.a. 1952).

Belangrijker was daarom, dat in de laatste jaren steeds meer aanduidingen in de literatuur verschenen, die erop wezen, dat de frequentie van de late complicaties bij endemische streptokokkenkeelontsteking in niet militaire populaties aanmerkelijk geringer is (Holmes e.a. 1958, Miller e.a. 1958, James e.a. 1960, Srámek 1960, Siegel e.a. 1960, Cornfield e.a. 1961 en Saslaw e.a. 1961).

Geen van deze onderzoeken voldeed echter geheel aan de voorwaarde, dat het patiëntenmateriaal een aselekt monster representeerde van keelontstekingen, zoals zij voorkomen in een aselekte bevolkingsgroep, waarin alle leeftijdsklassen aanwezig zijn. Bovendien was, met uitzondering van het onderzoek van Siegel e.a., de keuze der behandeling niet aselekt gedaan. Hierdoor was het niet mogelijk, om met zekerheid te concluderen of de relatief lage frequentiecijfers werkelijk geldend zijn voor het optreden van late complicaties na endemische streptokokkenkeelontstekingen, waargenomen in de algemene praktijk, zoals deze in Nederland wordt uitgeoefend.

Ook andere punten bleven onduidelijk. Het is namelijk bekend, dat het kweken van bèta-haemolytische Streptococcus, behorend tot groep A, bij een patiënt met keelontsteking nog geen bewijs is, dat dit micro-organisme het causale agens is. Een aanvullend serologisch onderzoek ter bepaling van de antilichaamvorming zou hierin meer klaarheid kunnen brengen. Ook hiertoe is een controlegroep vereist, een groep, die geen penicillinebehandeling krijgt, omdat dit antibioticum de antilichaamvorming remt (Daikos e.a. 1951, Denny e.a. 1957 en Siegel e.a. 1961).

Voorts zou er een duidelijk verschil in frequentie bestaan tussen het optreden van acuut reuma na epidemische en na endemische streptokokkenkeelontsteking (Holmes e.a. 1958, Miller e.a. 1958, Zanen e.a. 1959, James e.a. 1960, Quinn e.a. 1961, Cornfield e.a. 1961, Saslaw e.a. 1961 en Siegel e.a. 1961). Indien dit ook uit dit onderzoek zou blijken, kan dan de huisarts de epidemische vorm herkennen en penicillinebehandeling alleen in deze gevallen toepassen? Bovendien zou het optreden van complicaties frequenter kunnen zijn na streptokokkenkeelontsteking met een bepaalde symptomatologie. In dit verband moet worden opgemerkt, dat bij het onderzoek van Siegel e.a. de twee gevallen van acuut reuma optraden na een keelontsteking, die door de hoogte van de koorts en het exsudaat op de tonsillen het best vergelijkbaar waren met de 'exsudatieve tonsillitis' bij de recrutenpopulaties, waarop de hogere frequentiecijfers van het optreden van acuut reuma waren gebaseerd. Ook over de epidemiologie van de keelontsteking in de gezinnen staan onvoldoende gegevens ter beschikking. Tenslotte is het bekend, dat acuut reuma kan optreden na zeer lichte of zelfs geheel symptoomloos verlopende streptokokkeninfecties van de keel (Czoniczner e.a. 1961 en Grossman e.a. 1963). Uiteraard zullen deze patiënten de hulp van de huisarts voor deze subklinische infecties niet inroepen, zodat een penicillinepreventie voor hen reeds primair onmogelijk wordt. Over de orde van grootte van dit aantal in een niet geselecteerde bevolkingsgroep, bestaan echter geen gegevens.

Teneinde de huisarts in Nederland mogelijk een beter feitenmateriaal te kunnen verstrekken, waarop hij zijn oordeel over de noodzaak

van penicillinetherapie bij de endemische keelontsteking meer verantwoord zou kunnen vormen, werd van 1 mei 1959 tot 1 mei 1962 een onderzoek ingesteld in een huisartspraktijk, waarvan de resultaten in dit proefschrift worden beschreven.

Hierbij zijn de volgende punten nagegaan:

1. het aantal patiënten met keelontsteking, dat hiervoor de hulp van de huisarts inriep;
2. het percentage van deze keelontstekingen, waarvan op bacteriologische en serologische gronden mag worden aangenomen, dat een bèta-haemolytische Streptococcus, behorend tot groep A, de verwekker is;
3. de leeftijdsverdeling van de patiënten met streptokokkenkeelontsteking binnen een ongeselecteerde bevolkingsgroep;
4. het aantal gevallen van acuut reuma en/of acute nefritis, dat in een aselechte, niet met penicilline behandelde groep patiënten met streptokokkenkeelontsteking optreedt;
5. de mogelijke invloed van keelontstekingen, die als een 'epidemie' binnen de 'endemie' zijn te kenmerken, op het eventueel optreden van gevallen van acuut reuma en/of acute nefritis;
6. het aantal subklinische streptokokkeninfecties in een aselekt gekozen bevolkingsgroep;
7. het aantal gevallen van acuut reuma en/of acute nefritis, dat zijn oorsprong vindt in deze subklinische streptokokkeninfecties.

Na een omschrijving van enkele veelvuldig gebruikte begrippen en afkortingen volgt in Hoofdstuk II een beschrijving van de populatie, waarin het onderzoek plaats vond en van de gebruikte methoden van onderzoek. In Hoofdstuk III worden de resultaten van het onderzoek vermeld in drie paragrafen: (1) de klinische- en bacteriologische bevindingen; (2) de epidemiologische bevindingen en (3) de resultaten van het onderzoek naar subklinische gevallen van keelontsteking. In Hoofdstuk IV worden de resultaten nader beschouwd en vergeleken met gegevens, die uit de literatuur bekend zijn. Met een samenvatting en een opgave van de geraadpleegde literatuur wordt het proefschrift afgesloten.

OMSCHRIJVING VAN GEBRUIKTE BEGRIPPEN EN AFKORTINGEN

AST: Antistreptolysine-O-titer.

Significant AST-verloop (of verandering): Een verschil tussen de AST's van twee bloedmonsters van dezelfde persoon, afgenomen met een interval van minstens 14 dagen, dat gelijk of groter is dan de laagste AST.

B.S.E.: De bezinkingsnelheid van de erythrocyten volgens Westergren.

C.B.S.: Centraal Bureau voor de Statistiek.

Voor de door het C.B.S. gebezigde belangrijkste begrippen en definities o.a. van gezin, huishouden en hoofd van het huishouden, zij verwezen naar het addendum door de afdeling Algemene tellingen en bevolkingsstatistiek van het C.B.S. uitgegeven bij UITKOMSTEN VAN DE 13DE ALGEMENE VOLKSTELLING, 31 MEI 1960.

Statistisch significant: Statistisch significant bij een 5 % drempel, tenzij anders wordt aangegeven.

Streptococci: Bèta-haemolytische streptococci, behorend tot groep A volgens Lancefield, tenzij anders wordt vermeld.

Streptokokkenkeelontsteking: Een keelontsteking, waarbij streptococci werden gekweekt, ongeacht het verloop van de antistreptolysine-O-titer.

Dragers van streptococci: Patiënten uit de groep, die geen penicilline-therapie kreeg of personen, bij wie uit de keelwat streptococci werden gekweekt, zonder significant AST-verloop.

DE POPULATIE EN DE METHODEN VAN ONDERZOEK

A. DE POPULATIE VAN VOORHOUT

Inleiding

Omdat het onderzoek plaats vond in één huisartspraktijk, dient, om redenen van vergelijkbaarheid, te worden nagegaan in hoeverre de praktijkpopulatie afwijkt van de gemiddelde situatie in geheel Nederland. Doordat ongeveer 85 % uit alle geledingen van de gemeentelijke bevolking tot de praktijkpopulatie behoort, mag redelijkerwijze worden aangenomen, dat de verschillende facetten voor beide populaties in grote lijnen gelijk zijn.

Gedurende de onderzoekperiode — van 1 mei 1959 tot 1 mei 1962 — had de 13de Algemene Volkstelling plaats en wel op 31 mei 1960. Deze toevallige omstandigheid bood de gelegenheid om de verschillende aspecten van de gemeentelijke bevolking te toetsen aan de situatie in geheel Nederland. De hiertoe benodigde gegevens zijn geput uit: UITKOMSTEN VAN DE 13DE ALGEMENE VOLKSTELLING, 31 MEI 1960 van het C.B.S., afdeling Algemene tellingen en bevolkingsstatistiek.

Ligging en aard

De gemeente Voorhout is een klein, overwegend agrarisch dorp, gelegen in het zuidelijke deel van de bloembollenstreek, die zich van hieruit uitstrekt tot ver boven Haarlem. Het gebied van de gemeente wordt gevormd door een ruim 2 km brede en 6,5 km lange strook, die bijna parallel loopt met de kustlijn. Dit gebied wordt in het zuiden begrensd door de gemeente Rijnsburg, in het westen door de gemeenten Noordwijk en Noordwijkerhout, in het noorden door de gemeente Lisse en in het oosten door de gemeenten Lisse en Sassenheim.

In de zuidelijke helft bevindt zich de dorpskern waarin ruim 65 % van de bevolking woonachtig is. Dit conglomeraat wordt aan de zuidzijde begrensd door de Leidse trekvaart, de waterweg, waarlangs vroeger de trekschuit de verbinding vormde tussen Leiden en Haarlem. Bij deze 'pleisterplaats' ligt dan ook het oudste gedeelte van de dorpskern, die aan de noordzijde wordt begrensd door de spoorwegverbinding tussen beide plaatsen.

Met enige trots zij vermeld, dat Herman Boerhaave in deze

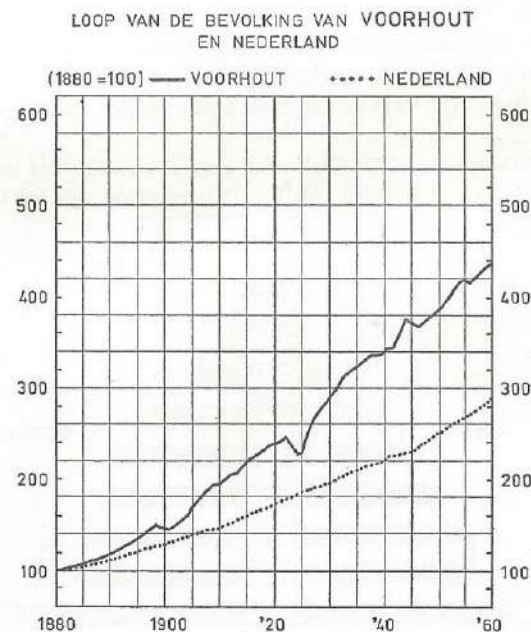
dorpskern op 31 december 1668 werd geboren in hetzelfde huis, dat ook nu nog dienst doet als pastorie van de Hervormde gemeente.

Terwijl aanvankelijk het bodemoppervlak grotendeels uit weidegrond voor de veeteelt bestond, doorsneden door min of meer beboste zandruggen, werd het sinds de opkomst van de bloembollenkultuur, met onderbreking van een periode van teeltbeperking tussen 1930 en 1945, steeds meer voor dit doel geschikt gemaakt.

Bevolking

Hoewel vanaf 1880 tot 1960 de bevolkingsaanwas van Voorhout steeds groter was dan die van Nederland blijkt dit tot 1947 niet het gevolg te zijn van een vestigingsoverschot. Er was integendeel een klein vertrekoverschot, dat evenwel ruimschoots werd gecompenseerd door het aantal geboorten. Het geboortecijfer was tot 1947 steeds ongeveer 40 procent hoger dan in Nederland (fig. 1).

Na 1947 werd de bevolkingsaanwas mede veroorzaakt door een vestigingsoverschot. De crisisjaren hadden geleerd in welke belangrijke mate de gemeente afhankelijk was van een conjunctuurgevoelig be-



Figuur 1

Ontleend aan: 'Voorhout, Een studie van de sociaal-economische structuur en de stedenbouwkundige problemen' van het Landbouw-economisch Instituut, het Instituut Stad en Landschap van Zuid-Holland en het economisch-technologisch Instituut voor Zuid-Holland, 1957.

staansmiddel als de bloembollenkultuur. Toen dan ook enige jaren na de Tweede Wereldoorlog de bouwnijverheid zich ging herstellen, besloot het gemeentebestuur de woningbouw in de vrije sector te stimuleren en vestiging van elders te bevorderen. Hierdoor heeft zich aan de oorspronkelijke bevolking een groep bewoners toegevoegd, waarvan de gezinshoofden merendeels forensen zijn.

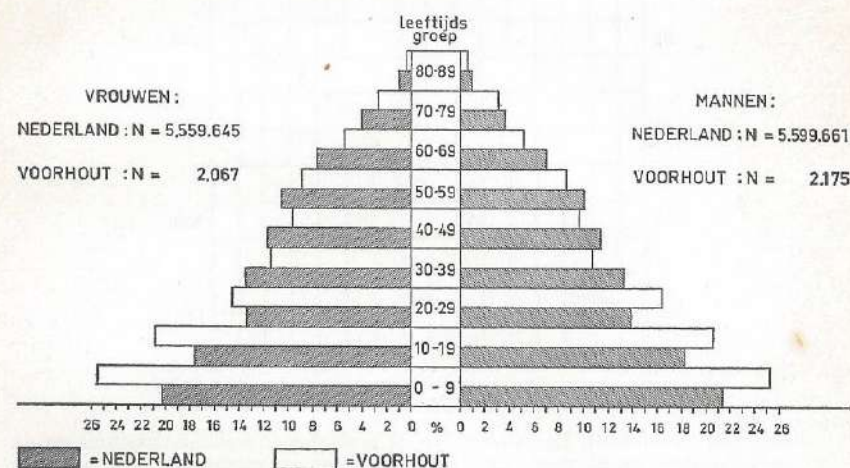
Terwijl het aantal inwoners op 30 juni 1956 4508 zielen bedroeg, werd op 19 september 1961 de 5000ste inwoner geboren.

Bevolkingsopbouw

Bij de vergelijking van de bevolkingsopbouw van Voorhout met die van Nederland op 31 mei 1960 zijn een jongensinternaat voor nijverheidsonderwijs met ongeveer 400 bewoners en een bejaardentehuis met ongeveer 80 bewoners buiten beschouwing gelaten, omdat ze als gesloten gemeenschappen niet in het onderzoek worden betrokken. Daar ook het c.b.s. als afzonderlijke groep noemt: *Personen in gestichten, instellingen en tehuizen, voor zover geen deel uitmakend van een huishouden* is een vergelijking met Nederland mogelijk.

De vergelijking van de opbouw naar leeftijd en geslacht van de bevolking van Voorhout met die van Nederland laat zien, dat er in Voorhout een relatieve overmaat is aan personen in de leeftijdsklassen tot 30 jaar, terwijl de hogere leeftijdsklassen een relatief tekort tonen (fig. 2). Dit vindt zijn verklaring enerzijds in het hoge geboortecijfer,

Bevolkingsopbouw van VOORHOUT naar geslacht en leeftijd in vergelijking met die van NEDERLAND, volgens gegevens van het CBS.



Figuur 2

anderzijds in het vertrekoverschot, dat gedurende de crisisjaren betrekkelijk hoog was.

De opbouw naar het percentage alleenstaanden en huishoudens van bepaalde grootte ten opzichte van Nederland toont, dat Voorhout 6,5 % minder alleenstaanden heeft en ook een relatief geringer aantal huishoudens van twee tot vier personen (tabel 1). De gezinnen van vijf en meer personen zijn daarentegen relatief sterker vertegenwoordigd naarmate de gezinsgrootte toeneemt.

Tabel 1 De percentages alleenstaanden en huishoudens (C.B.S. def. 1947) in Voorhout en in Nederland (Volgens gegevens van het C.B.S.)

	alleen- staanden	aantal personen per huishouden							
		2	3	4	5	6	7	8	9 10 en meer
Voorhout (N = 926)	5,7	20,5	16,5	14,4	13,3	7,7	7,3	4,6	3,5 6,5
Nederland (N = 3.203.553)	12,2	25,7	19,4	17,6	10,9	6,2	3,4	1,9	1,1 1,4

De opbouw naar de sociale beroepsgroepen van de gezinshoofden in vergelijking met die van Nederland per 31 mei 1960 doet duidelijk het agrarisch karakter van Voorhout uitkomen, zowel in de beroepsgroep van de bedrijfshoofden, als in die van de werknemers in de agrarische sector (tabel 2).

Tabel 2 De verdeling van de hoofden van huishoudens (C.B.S. def. 1947) over de sociale beroepsgroepen in Voorhout en in Nederland (In percentages. Volgens gegevens van het C.B.S.)

	bedrijfshoofden		vrije beroepen	employé's	arbeiders		zonder beroep
	land- bouw	overige bedrijven			agrarisch	overige	
Voorhout (N = 873)	18,1	9,9	0,1	15,1	21,0	22,6	13,3
Nederland (N = 2.809.292)	7,0	11,7	1,0	23,2	2,6	37,2	17,3

Bewoning

De cijfers over het aantal bewoonde woonverblijven naar bezetting in vergelijking met die van Nederland geven aan, dat in Voorhout het gemiddelde aantal vertrekken per woonhuis iets geringer en het gemiddelde aantal bewoners per vertrek iets groter is dan in Nederland (tabel 3). Het eerste vindt zijn oorzaak in het feit, dat in de oude arbeiderswoningen op de eerste verdieping, die tevens zolderverdieping is, geen afzonderlijke vertrekken waren aangebracht, doch dat deze ruimte fungeerde als 'slaapzaal'. Dank zij de verbeterde socio-economische omstandigheden in de agrarische sector en de subsidiëring van de woningverbetering is dit euvel gedurende de laatste jaren snel afgenomen. De relatieve overmaat aan de grote gezinnen is de oorzaak van het feit, dat het gemiddelde aantal personen per woning en per vertrek in Voorhout hoger is dan in Nederland.

Tabel 3 *Bewoonde woonverblijven naar bezetting in Voorhout en in Nederland volgens gegevens van het C.B.S.*

	<i>Voorhout</i>	<i>Nederland</i>
Aantal personen	4201	10.996.904
Aantal bewoonde woningen *	886	2.800.478
Aantal vertrekken	4445	14.436.806
Gemiddeld aantal vertrekken per woning	5,01	5,15
Gemiddeld aantal personen per woning	4,74	3,92
Gemiddeld aantal personen per vertrek	0,94	0,76

* Exclusief hotels, pensions e.d., overige bewoonde andere ruimten, mobiele woonverblijven en gestichtsgebouwen.

Onderwijsniveau en kerkelijke gezindte

Ter plaatse bevonden zich in 1960 één kleuterschool en drie scholen voor lager onderwijs. Deze scholen worden bezocht door ongeveer 75 % van de kinderen van 4 tot 12 jaar. De overigen zijn woonachtig in het noordelijk gedeelte, die, althans wat het overgrote katholieke gedeelte betreft, scholen in de aangrenzende gemeenten bezoeken.

Het onderwijsniveau van de beroepsbevolking blijkt ten opzichte van de situatie in Nederland per 31 mei 1960 in het algemeen lager te liggen (tabel 4). Voor voortgezet onderwijs na de lagere school is men geheel aangewezen op de omliggende dorpen en Leiden, met uitzondering van enige jongens, die als externe leerling het internaat

Tabel 4 *De verdeling van de beroepsbevolking in Voorhout en in Nederland over de onderwijsniveaux (In percentages. Volgens gegevens van het C.B.S.)*

	<i>lager onderwijs</i>	<i>uitgebreid lager onderwijs</i>	<i>middelbaar, semi-hoger en hoger onderwijs</i>
Voorhout	63,9	29,3	6,8
Nederland	56,1	33,4	10,4

voor nijverheidsonderwijs bezoeken. De meest gevolgde onderwijsrichtingen zijn voor de jongens: de tuinbouwschool te Lisse, het lagere nijverheidsonderwijs te Leiden en de U.L.O.-scholen in verschillende plaatsen in de omgeving, terwijl de meisjes veelal de huishoudscholen te Leiden en Noordwijkerhout of eveneens de U.L.O.-scholen gaan bezoeken.

De kerkelijke gezindte van de bevolking is grotendeels rooms-katholiek, hetgeen mogelijk de verklaring is van het hoge geboortecijfer (tabel 5). Verder valt het zeer lage percentage op, dat tot geen kerkelijke gezindte behoort.

Tabel 5 *De verdeling van de bevolking van Voorhout en van Nederland over de kerkelijke gezindten (In percentages. Volgens gegevens van het C.B.S.)*

	<i>rooms-katholiek</i>	<i>nederlands-hervormd</i>	<i>gereformeerd</i>	<i>andere kerkelijke gezindten</i>	<i>geen kerkelijke gezindte</i>
Voorhout	86,9	7,9	2,2	0,5	2,5
Nederland	40,4	28,3	9,3	3,6	18,4

B. DE PRAKTIJKPOPULATIE

Inleiding

In 1960 woonde ongeveer 75 % van de bevolking in en rond de dorpskern. Hiervan behoorde ongeveer 95 % tot de eigen praktijk. In de rest van het gebied der gemeente, namelijk het noordelijke gedeelte, woonden 154 gezinnen, waarvan er 111 (77 %) tot de praktijk behoorden evenals nog 34 gezinnen in de aangrenzende ge-

meenten. Buiten het bejaardentehuis en het jongensinternaat bedroeg eind 1960 de praktijkomvang 4012 personen. De medische verzorging was dermate omvangrijk geworden, dat toen tot associatie werd overgegaan.

De praktijkopbouw

Voor een praktijkdoorsnede werd, zoals vermeld, een datum gekozen, die ongeveer midden in de onderzoeksperiode viel, namelijk 31 december 1960. Hierbij werd nagegaan uit hoeveel personen op die datum de praktijkpopulatie bestond, hoe groot het aantal alleenstaanden en gezinnen van bepaalde grootte was en tot welke sociale beroepsgroep de gezinshoofden behoorden.

Uit de telling van het aantal personen, behorend tot de praktijkpopulatie, bleek, dat deze 88,6 % omvatte van de gemeentelijke populatie op dezelfde datum, indien bij beide het jongensinternaat en het bejaardentehuis buiten beschouwing bleven. Op grond van het geringe procentuele verschil tussen praktijkpopulatie en de populatie van Voorhout werd de verdeling naar geslacht en leeftijd voor beide populaties als identiek beschouwd, zowel op 31 mei 1960 als op 31 december 1960.

Tabel 6 *De verdeling van de populatie van de gemeente Voorhout en van de praktijkpopulatie over leeftijd en geslacht (In percentages. Volgens gegevens van het C.B.S.)*

leeftijdsklassen (jaren)	Voorhout (31 mei 1960)		praktijk (31 december 1960)	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
0—4	13,7	13,4	12,4	12,5
5—9	11,6	12,1	11,4	12,1
10—19	20,6	20,9	21,5	20,8
20—29	16,2	14,6	16,6	14,7
30—39	10,7	11,5	11,5	12,0
40—49	9,7	9,7	9,3	9,2
50—59	8,6	9,0	8,5	9,5
60—69	5,2	5,5	5,9	5,6
70—79	3,1	2,8	2,6	2,9
80—89	0,6	0,4	0,3	0,6
90 en ouder	0,04	0,05	0,04	0,00
Totale aantal personen	2175	2067	2060	1952

Tabel 7 *De percentages alleenstaanden en huishoudens (C.B.S. def. 1947) in Voorhout en in de praktijk (Volgens gegevens van het C.B.S. Voorhout per 31 mei 1960. Praktijk per 31 december 1960)*

	alleen- staanden	aantal personen per huishouden								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10 en meer
Voorhout (N = 926)	5,7	20,5	16,5	14,4	13,3	7,7	7,3	4,6	3,5	6,5
Praktijk (N = 881)	4,5	23,3	14,3	14,9	13,3	9,0	7,0	4,7	2,7	6,2

De verdeling naar geslacht en leeftijd per 31 december 1960 vertoont slechts geringe verschillen met de verdeling per 31 mei 1960 (tabel 6). Deze verschillen kunnen worden beschouwd een gevolg te zijn van de veranderingen door geboorte, sterfte en vestiging in de gemeente. Het patroon van de procentuele verdeling van alleenstaanden en gezinnen van bepaalde grootte in de praktijkpopulatie per 31 december 1960 vertoont enkele kleine verschillen met die van de gemeentelijke bevolking per 31 mei 1960 (tabel 7). Het verschil is echter niet significant ($P = 0,80-0,70$). Het percentage huishoudens met twee personen is in de praktijkpopulatie bijna 3 % groter. Dit werd veroorzaakt, doordat in deze periode een vrij groot aantal woningen was gereedgekomen, die grotendeels aan jonggehuwden werden toege-

Tabel 8 *De verdeling van de hoofden van huishoudens (C.B.S. def. 1947) over de sociale beroepsgroepen in Voorhout en in de praktijkpopulatie (In percentages. Volgens gegevens van het C.B.S. Voorhout per 31 mei 1960. Praktijk per 31 december 1960)*

	bedrijfshoofden		vrije beroepen	employé's	arbeiders		zonder beroep
	land- bouw	overige bedrijven			agra- risch	ove- rigen	
Voorhout (N = 873)	18,1	9,9	0,1	15,1	21,0	22,6	13,3
Praktijk (N = 841)	16,9 *	12,0	0,4	18,0	20,7	20,0	12,1

* Veehouderij 3,3 % en bollenbedrijf 13,6 %.

wezen. Bovendien vestigden zich in deze periode ook relatief veel gezinnen uit andere gemeenten.

Uit een vergelijking van de sociale beroepsgroepen, waartoe de gezinshoofden behoorden, tussen de gemeentelijke bevolking enerzijds en de praktijkpopulatie anderzijds, blijkt in dezelfde periode het aantal bedrijfshoofden van niet-agrarische bedrijven en het aantal employé's te zijn toegenomen (tabel 8). Dit is eveneens voornamelijk toe te schrijven aan vestiging van gezinnen van elders afkomstig in woonhuizen, die gereed waren gekomen in de vrije sector.

Resumerend kan men stellen, dat de opbouw van praktijkpopulatie niet in belangrijke mate verschilt van die der gemeentelijke bevolking.

De welstand

Als maatstaf voor de welstand is genomen het al of niet aangesloten zijn bij een ziekenfonds, omdat hiervan ook het landelijk percentage bekend is. Het percentage gezinnen, dat op 31 december 1960 bij een ziekenfonds was aangesloten bedroeg 70,2; terwijl op hetzelfde tijdstip dit percentage voor Nederland 72,7 was.

Het verloop van de populatie

Daar de praktijkpopulatie, waarin zowel de personen als de gezinnen als eenheden gezien kunnen worden, als het ware statisch gemaakt is door een praktijkdoorsnede per 31 december 1960, zou in feite moeten worden aangegeven in welke mate sommige factoren van invloed zijn geweest op het verloop hiervan gedurende de periode van onderzoek. Er heeft evenwel noch bij de aanvang van de onderzoeksperiode noch aan het einde hiervan, een telling van de praktijkpopulatie plaats gevonden. Teneinde toch een indruk te verkrijgen van de mate van verloop van deze populatie gedurende drie jaren, is nagegaan hoe groot de stijging van het indexcijfer was der gemeentelijke bevolking in de periode van 1 januari 1959 tot 1 januari 1962. Evenals in figuur 1 is hierbij het inwonersaantal in 1880 op honderd gesteld. Deze stijging bedroeg 11,4 en wel 5,9 door het geboorteoverschot en 5,5 door het vestigingsoverschot.

C. DE PATIËNTEN EN HUN GEGEVENS

De criteria voor selectie

In het onderzoek werden alle patiënten met keelklachten, die de huisarts hiervoor consulteerden, opgenomen, mits zij voldeden aan de volgende criteria:

- a. aanwezigheid van slikpijn;
- b. roodheid van de tonsillen of, bij afwezigheid van de tonsillen, van het lymfoïde weefsel in de pharynx;

- c. afwezigheid van rhinorroeë, laryngitis of bronchitis;
- d. leeftijd van zes jaar of ouder.

Het derde criterium werd gesteld om bij voorbaat zoveel mogelijk gevallen van waarschijnlijk virale oorsprong uit te sluiten; het vierde, omdat kinderen jonger dan zes jaar geacht werden geen betrouwbare gegevens te kunnen verstrekken omtrent het al of niet aanwezig zijn van slikpijn. De aanwezigheid van koorts werd niet bij de criteria opgenomen, om ook de lichte gevallen van keelontsteking bij het onderzoek te kunnen betrekken.

De registratie van gegevens van de patiënten

a. De registratiekaart

De registratie van de bij de patiënt verkregen gegevens geschiedde op hiertoe speciaal vervaardigde kaarten (afb. 1 en 2). Kaart A werd gebruikt gedurende de eerste twee jaren van het onderzoek nl. van 1 mei 1959 tot 1 mei 1961; kaart B gedurende het derde jaar nl. van 1 mei 1961 tot 1 mei 1962.

De redenen, waarom voor het derde jaar op een andere registratiekaart werd overgegaan, waren drieërlei. Vooreerst bleek reeds na de eerste maanden van het onderzoek, dat de oorspronkelijke opzet van het onderzoekschema, zowel op klinisch als op laboratoriumgebied, naast de normale praktijkvoering teveel tijd vroeg. Vooral aan het ziekbed, ten huize van de patiënt, waarbij dus geen hulp van een assistente aanwezig was, bleek het onderzoekschema van de eerste dag te tijdrovend. Reeds in januari 1960 werd dit schema iets vereenvoudigd met dien verstande, dat de bloeddrukmeting, het hartonderzoek, het zoeken naar de aanwezigheid van een exantheem en de venapunctie achterwege werden gelaten.

Toen bovendien in mei 1961 ook een verwant onderzoek werd opgezet in een aantal andere huisartspraktijken, werd een nieuwe kaart ontworpen. Enerzijds kwam hierop de reeds ingevoerde beperking tot uiting en werd de wijze van noteren vereenvoudigd, anderzijds vond een geringe uitbreiding plaats ter registratie van enige anamnestiche gegevens.

Tenslotte bleek het doelmatiger om, indien een patiënt suspect was voor acuut reuma of acute nefritis, de gegevens, die hierop betrekking hadden, op aparte kaarten te noteren (afb. 3 en 4). Hoewel voor de diagnose acute nefritis geen internationaal aanvaarde criteria bestaan, zoals voor de diagnose acuut reuma, is een soortgelijk schema opgesteld.

Op de beide kaarten A en B konden zowel de klinische- als laboratoriumgegevens en, in het derde jaar, ook de anamnestiche gegevens

Naam		Geb. datum																														
Adres		Gest. M/V Nr.																														
Poliklin. Nr. Int.		Klin. Nr. Int.															Ziektejaar															
Datum		Huisarts															Therapie S															
1. Keelpijn		A															1															
2. Roodheid		B															2															
3. Beslag		C															3															
4. Lyklieren		D															4															
5. Tonsie		E															5															
6. Souffle		F															6															
7. Rash		G															7															
8. Alb.		H															8															
9. Sed.		I															9															
10. Verloop		J															10															
11. Complic.		K															11															
12. Haem. Strept		L															12															
13. AST		M															13															
14. BSE		N															14															
15.		O															15															

Datum		ACUTE NEFRITIS														
1. Tensie		1														
2. Oedem		2														
3. Alb.		3														
4. Sed.		4														
5. Cyl.		5														
6. BSE		6														
7. Leuc.		7														
8. AST		8														
9.		9														

Datum		ACUTE REUMA														
1. Ceregroote		1														
2. Syst. Souff.		2														
3. Dist. Souff.		3														
4. Pericard.		4														
5. Gewicht.		5														
6. Chorea		6														
7. Noduli		7														
8. Eryth.		8														
9. ECG		9														
10. Leucoc.		10														
11. BSE		11														
12. Anamnese		12														
13. AST		13														
14.		14														
15.		15														

Datum		ALGEMEEN														
1. Tensie		1														
2. Oedem		2														
3. Alb.		3														
4. Sed.		4														
5. Cyl.		5														
6. BSE		6														
7. Leuc.		7														
8. AST		8														
9.		9														

Datum		HUISARTS														
1. Tensie		1														
2. Oedem		2														
3. Alb.		3														
4. Sed.		4														
5. Cyl.		5														
6. BSE		6														
7. Leuc.		7														
8. AST		8														
9.		9														

Afbeelding 1: Kaart A

Initialen:		Man/vrouw		Leeftijd (6 jaar en ouder):		Codenc. arts: 03		Volgnr. N° 118	
1e ziektejaar, datum:									
Eigen medicatie patiënt: ja/nee		Sinds:		(datum)		Therapie: Sulfam, Bismuth, Acetosal, andere		Doserings:	
Welke:		Antipyretica: ja/nee							
ANAMNESE tonsillectomie : ja/nee/onbekend									
acute reuma : ja/nee/onbekend									
acute nefritis : ja/nee/onbekend									
peritons. absces : ja/nee/onbekend									
otitis media : ja/nee/onbekend									
andere compl. : ja/nee									
welke:									
DIRECT AFGEWOKEN van de therapie: ja/nee									
wegens: acute reuma { in anamnese van patiënt									
acute nefritis									
gezinanamnese									
vitium cordis									
genesmiddelenallergie									
andere reden:									
therapie:									
LATER AFGEWOKEN van de therapie: ja/nee									
wegens: datum:									
Therapie: datum:									
COMPLICATIES ja/nee									
welke datum:									
welke: acute reuma									
acute nefritis									
peritons. absces									
otitis media									
chorea									
allergische reacties; welke									
andere compl.:									

BEVINDINGEN:		1e behandelingsdag		10e dag		30e dag	
datum		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
slikpijn		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
roodheid		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
proppen/beslag		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
klierzwellen		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
scarlatina		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
koorts		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
haem. strept.		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
groep		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
type		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
andere micro-org.		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
albumen		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
sediment: cry's		- / + / + +		- / + / + +		- / + / + +	
cyl.		- / +		- / +		- / +	
A.S.T.		- / +		- / +		- / +	

Is er in dit gezin in de laatste 4 weken een tonsillitis geweest?

ja/nee Zo ja: volgnr. / onbekend

OPMERKINGEN:

Afbeelding 2: Kaart B

ACUUT REUMA KAART

 Het gewenste omlijnen

Initialen: Codenr. huisarts:
 Man/vrouw Geb.datum Datum onderzoek:
 Ziek sinds, datum:
 Is patiënt reeds in het onderzoek opgenomen? Ja volgnr. / neen

„MAJOR” CRITERIA		„MINOR” CRITERIA	
I. Carditis	ja/neen	I. Koorts	ja/neen/onbek.
A. Syst. souffle punt	ja/neen	II. Arthralgie	ja/neen
Diast. souffle punt	ja/neen	III. Verlengd P-R interval op E.C.G.	ja/neen/onbek.
Diast. souffle basis	ja/neen	IV. B.S.E. (1e en 2e uur) datum	 / mm
B. Hartvergroting	ja/neen	V. Leucocytenaantal bloed datum	 mm ³
C. Pericarditis	ja/neen	VI. Voorafgaande infectie met beta-haem. streptococci	ja/neen, onbek.
D. Decompensatie	ja/neen	A. Roodvonk datum	ja/neen
II. Polyarthrit	ja/neen	B. Keelkweek datum	pos./neg.
pijn	ja/neen	C. AST 1e maal datum	 E
roodheid	ja/neen	2e maal datum	 E
zwell	ja/neen	VII. Voorafgaand acuut reuma of inactieve reumat. hartafwijking	ja/neen/onbek.
III. Chorea	ja/neen		
IV. Noduli van Meynet	ja/neen		
Strekzijde elleboog	ja/neen		
„ pols	ja/neen		
„ knie	ja/neen		
proc. spinosi	ja/neen		
V. Erythema marginatum (romp, extrem.)	ja/neen		
Combinatie met acute nefritis ja/neen			
Patiënt stond onder penicilline/sulfa/geen prophylaxe			

Indien een combinatie met een acute nefritis bestaat óók een acute nefritis-formulier aanvragen.

ACUTE NEFRITIS KAART

 Het gewenste omlijnen

Initialen: Codenr. huisarts:
 Man/vrouw Geb.datum Datum onderzoek:
 Ziek sinds, datum:
 Is patiënt reeds in het onderzoek opgenomen? Ja volgnr. / neen

„MAJOR” CRITERIA		„MINOR” CRITERIA	
I. Oedemen	ja/neen/onbek.	I. Koorts	ja/neen/onbek.
A. gezicht	ja/neen	II. B.S.E. (1e en 2e uur) datum	 / mm
B. enkels	ja/neen	III. Leucocytenaantal datum	 mm ³
C. elders	ja/neen	IV. Voorafgaande infectie met beta-haem. strept.	ja/neen/onbek.
II. Bloeddruk		A. Roodvonk datum	ja/neen
Systolisch	 mm	B. Keelkweek datum	pos./neg.
Diastolisch	 mm	C. AST 1e maal datum	 E
III. Urineafwijkingen	ja/neen	2e maal datum	 E
A. Albuminurie	—/sp/+ (. . %/oo)	V. Ureum bloed datum	 mg%/onbek.
B. Erytrocyturie	0—4 p.g.v. 5—9 p.g.v. 10 of meer p.g.v. stampvol	Creatinine bloed datum	 mg%/onbek.
C. Cylinders	ja/neen	VI. Voorafgaande acute of chronische nefritis	ja/neen/onbek.
hyaliene cyl.	ja/neen		
korrel cyl.	ja/neen		
leuc. cyl.	ja/neen		
erytr. cyl.	ja/neen		
IV. Oligurie	ja/neen/onbek.		
Subjectief	ja/neen		
Objectief	 cc/24 uur		
Combinatie met acuut reuma ja/neen			

Indien een combinatie met acuut reuma bestaat ook een acuut reuma formulier aanvragen.

worden geregistreerd. Daarnaast bepaalde de aan de patiënt toegewezen kaart tevens de therapiekeuze. Op dit laatste zal hieronder afzonderlijk worden ingegaan.

b. De anamnestiche gegevens

De anamnese moest informatie geven omtrent het aantal dagen, dat de patiënt reeds klachten had vóór het eerste onderzoek, en over een eventuele eigen medicatie. Bovendien werd gevraagd of de patiënt in het verleden een tonsillectomie had ondergaan en of hij een acuut reuma, acute nefritis, peritonsillair abces, otitis media of andere complicaties had doorgemaakt.

c. De klinische gegevens

Op de eerste onderzoekdag werden, behalve de criteria slikpijn en roodheid, ook de aanwezigheid van exsudaat in de pharynx en een eventuele zwelling van de cervicale lymfklieren genoteerd, terwijl apart werd vermeld of de diagnose roodvonk werd gesteld. Het was mogelijk om, zowel van de criteria, als van de overige verschijnselen de mate van positiviteit aan te geven. Hierbij kan worden gesteld, dat deze beoordeling berust op subjectieve normen. Een uitzondering hierop vormt de aanwezigheid van exsudaat, waarbij met + werd te kennen gegeven, dat er 'proppen' werden gevonden en met ++, dat het exsudaat een aaneengesloten beslag vormde.

Gedurende het derde onderzoekjaar werd van zoveel mogelijk patiënten de hoogste gemeten temperatuur op de eerste behandelingsdag genoteerd. De temperatuur werd rectaal opgenomen, terwijl deze tot 37,5° C als negatief werd gekwalificeerd, van 37,6° C tot 39° C als + en 39° C en hoger als ++.

De patiënt werd tweemaal ter controle op het spreekuur teruggezien, veelal op een afgesproken uur. Deze controles vonden zoveel mogelijk plaats op de tiende en dertigste dag na het eerste onderzoek. Hierbij werden wederom dezelfde klinische verschijnselen nagegaan en het al of niet aanwezig zijn daarvan geregistreerd. De temperatuur werd evenwel alleen opgenomen, indien daartoe aanleiding bestond.

d. De laboratoriumgegevens

Op de eerste behandelingsdag werd een keelhutstrijk gemaakt voor kweek op pathogene micro-organismen, terwijl de urine werd onderzocht op de aanwezigheid van proteïne en sedimentafwijkingen. Deze onderzoeken werden bij de tweede en derde controle op bovengenoemde tijdstippen herhaald. Vanaf 1 mei 1961 werd het onderzoek van de urine op de eerste behandelingsdag achterwege gelaten, omdat dit voor de doelstelling, namelijk het opsporen van subklinische acute nefritiden, niet nodig was.

Aanvankelijk werd op de eerste onderzoekdag ook bloed afgenomen voor de bepaling van de B.S.E. en de AST. Zoals reeds vermeld vervielen deze onderzoeken na enkele maanden, omdat ze mede een oorzaak waren van het tijdverlies bij het onderzoek aan het ziekbed. Bij de tweede en derde controle werden de B.S.E. en de AST wel bepaald.

e. De complicaties

Deden zich tijdens de ziekte of in de reconvalescentieperiode complicaties voor, dan werden deze eveneens geregistreerd met vermelding van de aard en de datum van optreden. Indien een patiënt klachten had of verschijnselen vertoonde, die suspect waren voor acuut reuma of acute nefritis, dan werd steeds een beroep gedaan op specialistische hulp ter completering van de gegevens en ter bevestiging van de diagnose.

f. De therapie

Op de registratiekaart stond aangegeven of de patiënt penicilline-therapie kreeg of niet. Deze therapieaanduiding werd geaccentueerd, doordat op de kaarten, die gedurende de eerste twee jaren werden gebruikt, een rood vierkant was aangebracht, indien de patiënt geen penicilline kreeg. In het derde jaar hadden de 'penicillinekaarten' een gele en de anderen een groene kleur. De niet-antibiotische therapie bestond veelal uit de toediening van een sulfapreparaat, terwijl slechts enkele malen een antipyreticum of een bismuthpreparaat werd voorgeschreven. De kaarten waren alternerend gerangschikt. Een nieuwe patiënt kreeg de voorliggende kaart toegewezen, zodat niet het klinisch beeld, doch de opdruk van de kaart de therapiekeuze bepaalde. De patiënten, die geen penicilline kregen, werden beschouwd

Tabel 9 Doseringsschema's voor penicilline en sulfonamide

	leeftijdsklassen			opmerkingen
	5—9 jaar	10—12 jaar	13 jaar en ouder	
Benzathine				
penicilline-G	600.000 E	900.000 E	1.200.000 E	éénmaal intramusculair
Penicilline-V	3 × 125 mgr.	3 × 125 mgr.	3 × 250 mgr.	gedurende 10 dagen, oraal
Sulfadimidinum	3 × 500 mgr.	4 × 500 mgr.	4 × 1 gram	aanvangsdosis verdubbeld, gedurende 5 dagen, oraal,
Sulfaphenazolum	2 × 125 mgr.	2 × 250 mgr.	2 × 500 mgr.	aanvangsdosis verdubbeld, gedurende 5 dagen, oraal. In derde onderzoeksjaar: gedurende 10 dagen, oraal

als controlegroep ten opzichte van hen, die wel antibiotische therapie kregen. Hierbij werd aangenomen, dat andere dan antibiotische therapie geen of slechts een gering effect had op de aanwezigheid van streptococci in de keel (MacDonald e.a. 1951, Denny 1953, Chapple e.a. 1956 en Holmes e.a. 1958).

De aard en het doseringsschema van het toegediende penicilline en de sulfonamiden worden in tabel 9 aangegeven. Uiteraard bestond de mogelijkheid om af te wijken van de voorgeschreven therapie, indien dit om een of andere reden noodzakelijk bleek. Deze redenen, die als geldende noodzaak werden aangenomen, waren tevoren vastgelegd.

Het afwijken kon op de eerste behandelingsdag plaats vinden om de volgende redenen:

1. een bekende overgevoeligheid voor penicilline;
2. een al of niet zeker acuut reuma of acute nefritis in de anamnese;
3. een bestaand hartklepgebrek;
4. gastro-intestinale stoornissen, waardoor orale therapie weinig zinvol of onmogelijk was. Dit laatste was dus vooral van belang bij de controlegroep;
5. als reden voor afwijken werd ook geaccepteerd de toevallige omstandigheid, dat meerdere gezinsleden tegelijkertijd een keelontsteking hadden, die voldeed aan de criteria. Bij hen zou een verschil van behandeling voor de betrokken patiënten of hun gezinsleden een onbegrepen handelwijze kunnen zijn.

Een allergie voor sulfonamiden behoefde geen aanleiding te zijn om de patiënt uit de controlegroep te houden, daar in dit geval een antipyreticum of bismuth kon worden voorgeschreven.

Ook in de loop van de behandeling konden zich omstandigheden voordoen, waardoor therapiewijziging noodzakelijk werd. Hiertoe werd gerekend een onvoldoende afnemen of een toenemen van de klinische verschijnselen, evenals het optreden van complicaties. De aanleiding tot de wijziging met vermelding van de datum, waarop deze plaats vond en de aard van de therapie, die werd gekozen, werden ter bestemder plaatse op de kaart genoteerd. Deze kaart werd uitgeschakeld van de bewerking van althans een deel der gegevens.

D. METHODEN VAN ONDERZOEK

Het bacteriologisch onderzoek

Voor het afnemen van een keelwat werden houten wattendragers gebruikt met droge watten. Hiermede werden beide pharynxbogen en eventueel aanwezige tonsillen afgestreken, terwijl met een spatel de tong werd neergedrukt.

De buis met de keelwat werd verpakt in een schuimplastic huls, waaromheen een kartonnen vouwdoos. De verzending vond meren-

deels per post plaats, waardoor de vouwdoos veelal de volgende dag in het laboratorium van de afdeling Microbiële Ziekten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden arriveerde. Indien gedurende het weekeinde verzending op dezelfde wijze niet mogelijk was, werd zij bewaard in de koelkast bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ en $+10^{\circ}\text{C}$ tot zij kon worden verzonden.

Na aankomst op het laboratorium werden de keelwatten geënt op het oppervlak van een 1,2 % agar-voedingsbodem, waaraan 5 % gedefibrineerd schapebloed was toegevoegd en vervolgens in een buis gestoken met ongeveer 5 ml. vleesbouillon, waaraan enkele druppels gedefibrineerd schapebloed waren toegevoegd. Na een anaërobe bebroeding bij 37°C gedurende 18—24 uur, werden de platen onderzocht op kolonies van *Streptococcus*. De kwantiteiten werden als volgt ingedeeld: geen groei op de primaire plaat maar wel in de serumbouillon: +, 1—10 kolonies op de primaire plaat: ++, en meer dan 10 kolonies: +++.

Indien op de primaire bloedplaten geen *Streptococcus pyogenes* groep A of andere groepen werden gezien, dan werd de bloedbouillon na 48 uur bebroeden bij 37°C op een bloedagar-plaat uitgeënt. Werden na 18—24 uur anaëroob incuberen bij 37°C op deze plaat wel *Streptococcus pyogenes* groep A of andere groepen gezien, dan werden zij reïngekweekt als de kolonies van de primaire bloedplaat.

Kolonies met het aspect van *Staphylococcus aureus* werden op overeenkomstige wijze reïngekweekt, doch in aëroob milieu. Zij werden, wanneer de identificatie moeilijk was ook 18—24 uur bij kamertemperatuur gekweekt. De coagulase reactie van deze kolonies werd bepaald met de objectglasmethode (Cadness-Graves e.a. 1943) en wanneer deze een negatieve uitslag gaf, in bouillon met menselijk plasma (Fisk 1940). Alleen de *Staphylococci* met positieve coagulase-reactie werden in dit onderzoek opgenomen.

Van een reïncultuur van *Streptococcus pyogenes* groep A en andere groepen werden meerdere kolonies geëmulgeerd in enzymenhoudend cultuurvocht van *Streptomyces albus*¹ (Maxted 1948 en McCarty 1952), teneinde de streptococci op te lossen en de daarbij vrijkomende groepsspecifieke koolhydraten voor praecipitatie toegankelijk te maken. Het groeperen vond vervolgens plaats volgens de methode beschreven door Zanen (1956) met groep A, B, C, F en G antisera².

Wanneer geen praecipitatie zichtbaar werd, werd de stam ter groepering verzonden naar de afdeling Streptococcusonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid te Utrecht, waar ook de typering van alle *Streptococcus pyogenes* stammen plaats vond.

¹ Van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid te Utrecht.

² Van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid te Utrecht of Burroughs Wellcome en Co., Londen, Engeland.

De typering werd verricht volgens de richtlijnen van het Streptococcal Reference Laboratory, Colindale, Engeland (Williams 1958) met de objectglas methode volgens Griffith (1939) en wanneer dit niet tot een resultaat leidde, met de microprecipitatie-methode volgens Swift e.a. (1943).

De Antistreptolysine-O-titer

Ter bepaling van de AST werd het bloed verkregen door een venapunctie met in aqua destillata gesteriliseerde en daarna gedroogde 5 ml. injectiespuiten en naalden. Een gedeelte van het bloed werd gebezigd voor de B.S.E., terwijl het overige — aanvankelijk gelijk met de keelwat — werd verzonden naar de afdeling Microbiële Ziekten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Toen in de maanden oktober, november en december 1960 zestien bloedmonsters haemolytisch bleken bij aankomst in het laboratorium, werd het bloedmonster eerst enige uren ter stolling bewaard, alvorens verzending plaats vond. Nadien trad haemolyse slechts zelden op. De serummonsters werden na aankomst bewaard bij -20°C , indien, zoals gewoonlijk, de bepaling niet direct geschiedde.

Bij de bepaling van de AST werd een modificatie gebruikt van de methode volgens Van der Veen (1955). In plaats van konijne-erythrocyten werden schape-erythrocyten gebruikt. In een 1 : 2 serumverduunningsreeks, te beginnen met serumverduunning 1 : 20, werd op 50 % haemolyse afgelezen. De bepalingen werden allen gedaan met één voorraad streptolysine. Per bepalingdag werd een groep sera onderzocht, waarin van een groep patiënten alle serum-monsters voorkwamen. Dezen waren zo gecodeerd, dat de laboranten, die de bepalingen deden, niet konden weten, welke sera van dezelfde persoon afkomstig waren.

Het urine-onderzoek

Voor het onderzoek van de urine op proteïne werd gebruik gemaakt van de Altest-methode (Verschure 1958). Indien deze positief was, werd een reactie volgens Esbach ingezet, waarbij minder dan $1^{\circ}/_{00}$ als + werd gekwalificeerd en $1^{\circ}/_{00}$ en meer als ++.

Voor het onderzoek van het sediment werd 10 ml. urine gedurende twee minuten gecentrifugeerd met een toerental van ongeveer 3000/min. Het sediment werd bekeken met een oculairvergroting van 10 maal en een objectiefvergroting van 40 maal. Hierbij werden 0—4 erythrocyten per gezichtsveld als negatief beschouwd, terwijl 4—9 erythrocyten als +, meer dan 10 erythrocyten als ++ en een gezichtsveld vol erythrocyten als +++ werden geregistreerd.

Indien bij een vrouwelijke patiënt erythrocyten in het urinesediment werden gevonden, dan werd het onderzoek herhaald na de gebruikte-

lijke voorzorgsmaatregelen ter vermindering van verontreiniging per vaginam en, indien deze urine eveneens een positief resultaat opleverde, werd althans bij de volwassen patiënten katheter-urine onderzocht.

De mate van volledigheid van het onderzoek

De beoordeling van de mate van volledigheid van het onderzoek heeft twee aspecten en wel enerzijds de volledigheid, waarmee patiënten, die volgens de criteria hiertoe in aanmerking kwamen, ook inderdaad in het onderzoek zijn opgenomen en anderzijds de volledigheid van het onderzoek bij de geregistreerde patiënten.

Het onderzoek werd driemaal onderbroken namelijk gedurende februari en maart 1960, toen een griep epidemie de aandacht groten-deels opeiste; gedurende twee weken van de maand augustus 1960 en de gehele maand augustus 1961 wegens mijn afwezigheid. In deze perioden werden wel de beide hercontroles verricht bij patiënten, die reeds in het onderzoek werden betrokken.

De percentages, die de mate van volledigheid weergeven, waarmee de registratie van de symptomen geschiedde bij de hercontroles, zijn tevens maatstaf voor de percentages van patiënten, die werden terug-

Tabel 10 *Mate van volledigheid van het symptomatologisch- en bacteriologisch onderzoek*

onderzoekjaar	aantal patiënten	aantal onderzoeken	symptomatologie	bacteriologie
			%	%
Eerste	111	1	100	100
		2	75	74
		3	60	57
Tweede	116	1	100	100
		2	94	89
		3	87	87
Derde	113	1	100	100
		2	97	96
		3	88	86
Totale				
onderzoekperiode	340 *	1	100	100
		2	89	86
		3	78	77

* De twee patiënten, bij wie direct moest worden afgeweken van de therapie, zijn niet in deze tabel opgenomen.

gezien. Het niet deelnemen aan dit na-onderzoek berustte slechts zelden op gebrek aan medewerking, doch werd ten dele veroorzaakt door uitstelligheid, ten dele door vergeten. Een telefonisch of schriftelijk rappel had in het tweede en derde jaar een duidelijk resultaat.

De mate van volledigheid van het bacteriologisch onderzoek is nagenoeg gelijk aan die van het symptomatologisch onderzoek (tabel 10). De AST-bepaling werd volledig geacht, indien twee bepalingen waren verricht met een interval van tenminste veertien dagen. De percentages van patiënten, bij wie dit volledig geschiedde gedurende

Tabel 11 *Mate van volledigheid van de AST-bepaling en van het urine-onderzoek op proteïne en erythrocyten (c.q. cylinders)*

onderzoekjaar	aantal patiënten	AST-bepaling bij 2e en 3e onderzoek	urine-onderzoek bij 2e en/of 3e onderzoek
		%	%
Eerste	109	45	91
Tweede	111	73	100
Derde	110	84	98
<i>Totaal</i>	<i>330 *</i>	<i>64</i>	<i>96</i>

* De twaalf patiënten, bij wie direct of later moest worden afgeweken van de therapie, zijn niet in deze tabel opgenomen.

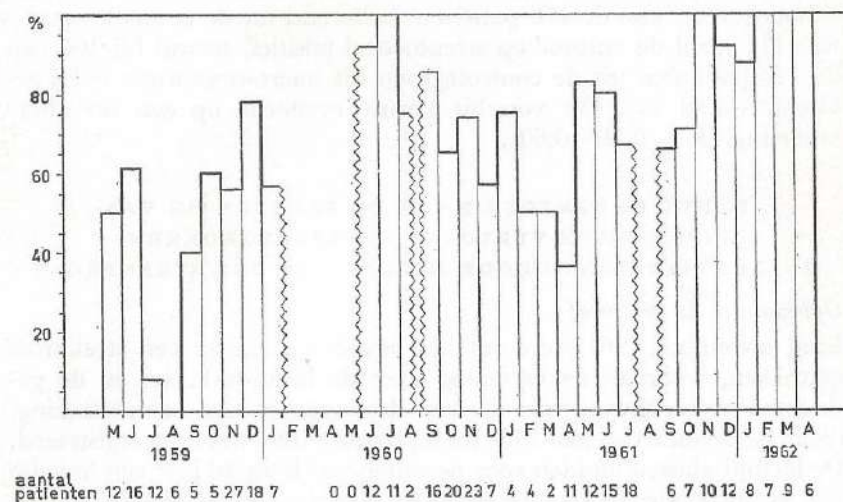
de drie afzonderlijke jaren, zijn weergegeven in tabel 11. Indien gedurende het tweede jaar bij zestien bloedmonsters geen haemolyse zou zijn opgetreden, dan zou in dat jaar het percentage 87 hebben bedragen, dus ongeveer gelijk aan het derde jaar, waarin bij 84 % der patiënten tweemaal de AST werd bepaald. Van fig. 3 is af te lezen, hoe groot maandelijks het relatieve aantal patiënten was, waarbij deze bepaling volledig plaats vond. Bij 96 % van de patiënten werd bij de tweede en/of derde controle de urine onderzocht op proteïne en sedimentafwijkingen.

Tenslotte werd nagegaan, of ondanks de alternerende verdeling van de patiënten in de penicillinegroep en de controlegroep, het toeval toch nog tot aantoonbare verschillen in de twee groepen had geleid. Hiervoor werden de beide groepen op drie criteria onderzocht:

a. De leeftijdsverdeling

In tabel 12 wordt de leeftijdsverdeling weergegeven zoals deze in beide groepen voorkwam. Het verschil in leeftijdsopbouw tussen beide groepen is niet significant ($P = 0,90-0,80$).

De mate van volledigheid van de AST - bepaling



Figuur 3

Tabel 12 *De verdeling van de praktijkpopulatie, de penicillinegroep en de controlegroep over de leeftijdsklassen*

leeftijdsklassen	praktijkpopulatie		penicillinegroep		controlegroep	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
6—9 jaar	398	11,3	28	16,5	29	17,1
10—14 jaar	471	13,4	28	16,5	34	20,0
15—19 jaar	401	11,4	33	19,4	33	19,4
20—29 jaar	644	18,3	27	15,9	29	17,1
30—39 jaar	482	13,7	36	21,2	27	15,9
40—49 jaar	384	10,9	14	8,2	12	7,1
50 jaar en ouder	735	20,9	4	2,3	6	3,4
<i>Totaal</i>	<i>3.515</i>		<i>170</i>		<i>170</i>	

b. De aanwezigheid van exsudaat in de pharynx

Dit variabele klinisch symptoom kwam voor bij 106 van 170 patiënten, behorend tot de penicillinegroep en bij 102 van de 170 patiënten, behorend tot de controlegroep. Ook dit verschil is niet significant ($P = 0,70-0,60$).

c. De aanwezigheid van streptococci

De aanwezigheid van streptococci in de keel is een variabel laboratoriumgegeven. Van de 170 patiënten behorend tot de penicillinegroep was 111 maal de cultuur op streptococci positief, terwijl bij 100 van de 170 patiënten uit de controlegroep dit micro-organisme werd gekweekt (tabel 15). Dit verschil berust eveneens op een toevallige verdeling ($P = 0,70-0,60$).

E. HET ONDERZOEK NAAR DE FREQUENTIE VAN SUBKLINISCH VERLOPENDE STREPTOKOKKEN- KEELONTSTEKINGEN DOOR MIDDEL VAN EEN STEEKPROEF

Opbouw van de steekproef

Eind november 1961 werd uit het bevolkingsregister een steekproef getrokken, waarvan de verdeling over de leeftijdsklassen en de geslachten overeenkwam met die van de patiënten met keelontsteking, die in de periode van mei 1959 tot september 1961 waren geregistreerd. De leeftijdsklassen hadden voor personen van 6 tot 30 jaar een breedte van vijf jaar, terwijl voor de ouderen een breedte van tien jaar werd genomen. Het bevolkingsregister bestaat uit een kaartsysteem, waarin voor iedere bewoner een kaart voorkomt in alfabetisch-lexicografische volgorde.

De steekproefomvang werd gesteld op 618 personen, dit is ongeveer 15 % van de totale populatie. Dit aantal personen werd over de leeftijdsklassen verdeeld, overeenkomstig de verdeling van de patiënten over de verschillende leeftijdsgroepen. Van de patiënten behoorden b.v. 12,7 % tot de leeftijdsklasse van 6 tot 10 jaar. Het aantal, dat in de overeenkomstige leeftijdsklasse in de steekproef moet voorkomen, zal dus 12,7 % van de omvang der steekproef moeten uitmaken. Dit komt overeen met 78 kinderen. In de populatie kwamen 411 kinderen in deze groep voor, zodat uit de kaarten van dezelfde leeftijdsklasse iedere vijfde kaart werd getrokken (411/78). Op dezelfde wijze werden de personen uit de andere leeftijdsklassen aangewezen voor de steekproef.

Het aantal personen, dat 50 jaar of ouder was, werd evenwel aangevuld, toen bleek, dat het verschil in quantiteiten in de decaden boven de 50 jaar, zoals die enerzijds in de populatie voorkwam (20,5 %) en anderzijds was vertegenwoordigd in de steekproef (3,2 %), groot was. Deze aanvulling vond aselekt plaats. De bewoners van het internaat en het bejaardentehuis en degenen, die niet tot de eigen praktijk behoorden, werden uit de verkregen selectie verwijderd en door anderen uit dezelfde leeftijdsklasse vervangen. Bij de keuze van de vervangers werd geen aselecteringsstelsel gevolgd, omdat het een gering aantal betrof.

Mate van selectie

Omdat de steekproef opgebouwd was volgens de verdeling over de leeftijdsklassen en de geslachten van de patiënten met keelontsteking, mag deze niet representatief voor de populatie worden beschouwd. Er is een significant verschil in leeftijdsverdeling van de personen in de steekproef en van de personen in de populatie, die geen deel uitmaakten van de steekproef ($P < 0,0005$). Er werden relatief veel jonge mensen in de steekproef opgenomen. Ook de verdeling over de geslachten wijkt significant af van die in de populatie ($P = 0,005-0,001$). Er is een relatieve overmaat aan vrouwen in de steekproef. Bij extrapoleren van de steekproef naar de populatie zal wat betreft de leeftijds- en geslachtsverdeling worden gecorrigeerd.

Het onderzoek

Nadat eerst huis aan huis een rondschrijven was bezorgd, waarin het doel en de aard van het onderzoek waren uiteengezet, werden de personen in de steekproef gedurende de periode van januari tot maart 1962 driemaal, met een interval van vier weken, opgeroepen. De oproepkaarten werden verzonden door de afdeling Bevolking van de gemeentesecretarie, met vermelding van de tijd, waarop het onderzoek plaats zou vinden. Ze dienden te worden meegebracht en waren zodanig opgesteld, dat ze tevens konden worden gebruikt als registratiekaarten. Door de plaatselijke vereniging van het Wit-Gele Kruis werd niet alleen het gebouw ter beschikking gesteld, doch ook het benodigd aantal injectiespuiten en de outillage ter sterilisatie, terwijl de wijkverpleegster van deze Kruisvereniging assistentie verleende.

Elk onderzoek omvatte drie onderdelen. Vooreerst werd gevraagd of betrokkene gedurende de voorafgaande vier weken slikklachten had gehad en of in het verleden bij hem of haar een tonsillectomie was verricht. Deze gegevens werden ter bestemder plaatse op de registratiekaart genoteerd. Vervolgens werd door een der hiertoe geïnstrueerde analisten een keeluitstrijk gemaakt. Tenslotte werd door een der artsen een venapunctie verricht ter bepaling van AST.

De keelwat werd ter plaatse uitgestreken op een agar-plaat met 5 % gedefibrineerd schapebloed en vervolgens in serumbouillon gestoken. Daarna werd hetzelfde procédé gevolgd zoals beschreven op blz. 23 e.v. Voor de methode van bepaling van de AST zij verwezen naar blz. 24.

HOOFDSTUK III

DE RESULTATEN

A. DE KLINISCHE EN BACTERIOLOGISCHE RESULTATEN

HET AANTAL PATIËNTEN MET KEELONTSTEKING EN DE BACTERIOLOGISCHE BEVINDINGEN

Gedurende de driejarige onderzoekperiode werden 342 patiënten geregistreerd, die voldeden aan de gestelde criteria. Bij 239 patiënten, dat is 69,9 % van het totale aantal, werden bèta-haemolytische streptococci gekweekt. De verdeling van de streptococci over de verschillende serologische groepen van Lancefield is in tabel 13 aangegeven. Uit deze bevindingen blijkt, dat ruim 88 % van de stammen behoorden tot groep A, hetgeen wil zeggen, dat bij ruim 60 % van de patiënten met een keelontsteking dit micro-organisme werd geïsoleerd.

Tabel 13 *De verdeling van de bij patiënten met keelontsteking gekweekte streptococci over de serologische groepen.*

	aantal	%
Groep A	211	88,3
Groep B	11	4,6
Groep C	7	2,9
Groep F	3	1,3
Groep G	7	2,9
<i>Totaal</i>	<i>239</i>	<i>100,0</i>

DE THERAPIEVERDELING

Van de 342 patiënten kregen 340 de therapie, zoals die door de registratiekaart werd bepaald. Bij twee patiënten (0,6 %) werd direct afgeweken van de therapie, die volgens de aanduiding op de kaart had moeten worden gegeven; zij behoorden tot de controlegroep. Bij één van hen was de reden voor het afwijken, dat de anamnese van de patiënt suspect was voor een vroeger doorgemaakt acuut reuma, zodat benzathine penicilline-G werd gegeven. Uit de keelwat werd *Streptococcus pyogenes* groep C geïsoleerd. Bij de andere patiënt bestond een hinderlijk braken, waardoor het niet mogelijk was orale therapie voor te schrijven. Ook hier werd benzathine penicilline-G voorge-

Tabel 14 *Therapieverdeling over alle patiënten met keelontsteking * per onderzoekjaar en totaal*

	PENICILLINE-GROEP			CONTROLE-GROEP				TOTAAL	
	penicilline-V minder dan 10 dagen	penicilline-V 10 dagen	benzathine penicilline- G.	sulfonamide 5 dagen	sulfonamide 10 dagen	acetosal	bismuth		locale therapie
onderzoekjaar									
Eerste	22	10	22	43	0	6	0	8	111
Tweede	4	4	49	58	0	1	0	0	116
Derde	1	1	57	7	44	1	2	0	113
Totale onderzoek- periode	27**	15	128	108	44	8	2	8	340
Totaal aantal patiënten		170							170

* Verminderd met de 2 patiënten, bij wie de therapie direct werd gewijzigd.

** 24 patiënten: 5-6 dagen
3 patiënten: 7-9 dagen.

DE RESULTATEN

A. DE KLINISCHE EN BACTERIOLOGISCHE RESULTATEN

HET AANTAL PATIËNTEN MET KEELONTSTEKING EN DE BACTERIOLOGISCHE BEVINDINGEN

Gedurende de driejarige onderzoeksperiode werden 342 patiënten geregistreerd, die voldeden aan de gestelde criteria. Bij 239 patiënten, dat is 69,9 % van het totale aantal, werden bèta-haemolytische streptococci gekweekt. De verdeling van de streptococci over de verschillende serologische groepen van Lancefield is in tabel 13 aangegeven. Uit deze bevindingen blijkt, dat ruim 88 % van de stammen behoorden tot groep A, hetgeen wil zeggen, dat bij ruim 60 % van de patiënten met een keelontsteking dit micro-organisme werd geïsoleerd.

Tabel 13 *De verdeling van de bij patiënten met keelontsteking gekweekte streptococci over de serologische groepen.*

	aantal	%
Groep A	211	88,3
Groep B	11	4,6
Groep C	7	2,9
Groep F	3	1,3
Groep G	7	2,9
<i>Totaal</i>	<i>239</i>	<i>100,0</i>

DE THERAPIEVERDELING

Van de 342 patiënten kregen 340 de therapie, zoals die door de registratiekaart werd bepaald. Bij twee patiënten (0,6 %) werd direct afgeweken van de therapie, die volgens de aanduiding op de kaart had moeten worden gegeven; zij behoorden tot de controlegroep. Bij één van hen was de reden voor het afwijken, dat de anamnese van de patiënt suspect was voor een vroeger doorgemaakt acuut reuma, zodat benzathine penicilline-G werd gegeven. Uit de keelwat werd *Streptococcus pyogenes* groep C geïsoleerd. Bij de andere patiënt bestond een hinderlijk braken, waardoor het niet mogelijk was orale therapie voor te schrijven. Ook hier werd benzathine penicilline-G voorge-

Tabel 14 *Therapieverdeling over alle patiënten met keelontsteking* per onderzoeksjaar en totaal*

	CONTROLE-GROEP					PENICILLINE-GROEP			TOTAAL
	<i>acetosal</i>	<i>bismuth</i>	<i>locale therapie</i>	<i>sulfonamide 10 dagen</i>	<i>sulfonamide 5 dagen</i>	<i>penicilline-V 10 dagen</i>	<i>penicilline-V minder dan 10 dagen</i>	<i>benzathine penicilline-G</i>	
onderzoekjaar									
Eerste	6	0	8	0	43	10	22	22	111
Tweede	1	0	0	0	58	4	4	49	116
Derde	1	2	0	44	7	1	1	57	113
Totale onderzoeksperiode	8	2	8	44	108	15	27**	128	340
Totaal aantal patiënten	170					170			340

* Verminderd met de 2 patiënten, bij wie de therapie direct werd gewijzigd.

** 24 patiënten: 5—6 dagen
3 patiënten: 7—9 dagen.

cilline-V capsules — en bij wie driemaal een bacteriologisch onderzoek plaats vond, bleken bij één patiënt op de tiende dag nog streptococci te zijn geïsoleerd, hoewel een ander type dan de oorspronkelijke stam. Bij de controle op de dertigste dag hadden echter weer vier patiënten de oorspronkelijke stam terug. Bij geen van hen bleken bij de hercontroles nog klachten aanwezig te zijn. Terwijl in deze groep de percentages van patiënten met positieve kweken bij de eerste en tweede hercontrole respectievelijk 1 en 5 bedroegen, waren ze in de groep, die penicilline-V capsules minder dan zeven dagen — dus inadequaet — gebruikte, respectievelijk 38 en 33. De sulfonamidegroep vertoonde aanmerkelijk hogere percentages en wel respectievelijk 76 en 61 bij de groep, die gedurende tien dagen sulfonamiden kreeg en respectievelijk 91 en 80 bij de groep, die een vijfdaagse behandeling had. De restgroep is dermate klein, dat een omrekening in percentages geen zin heeft. De verschillen tussen de resultaten in de penicillinegroep en die in de controlegroep zijn zeer significant ($P < 0,0005$). Ook tussen de patiëntengroep met adequate penicillinetherapie enerzijds en die met inadequaat penicillinetherapie anderzijds, bestaat een significant verschil ($P = 0,005-0,001$).

De totale controlegroep bestond uit 170 patiënten (tabel 12). Bij 100 (59 %) van hen werden op de eerste behandelingsdag streptococci gekweekt (tabel 15). Bij 86 (86 %) van deze patiënten werd ook bij de twee hercontroles een bacteriologisch onderzoek verricht (tabel 16 en 17).

In deze groep werd bij zes patiënten een typeverandering gevonden. Bij beide controles was evenwel één stam niet typeerbaar. Deze stammen zouden dus identiek kunnen zijn met het oorspronkelijke type. In dat geval zou in deze groep het percentage patiënten, bij wie typeverandering plaats vond slechts 5 bedragen.

Tabel 17 *Streptococci gekweekt bij controle van 120 patiënten uit de controlegroep, bij wie driemaal een bacteriologisch onderzoek plaatsvond*

eerste behandelingsdag	streptococci	controle op de 10e dag	controle op de 30e dag	totaal	
				aantal	%
86 patiënten met streptococci	zelfde type ander type geen	67 patiënten 4 patiënten* 15 patiënten	62 patiënten 2 patiënten* 22 patiënten	6 (4)	7 (5)
34 patiënten zonder streptococci	positief negatief	3 patiënten 31 patiënten	2 patiënten 32 patiënten	5	15

* Waarvan één stam ontypeerbaar. () na aftrek van niet typeerbare stammen.

In de controlegroep werden bij 70 patiënten (41 %) op de eerste behandelingsdag geen streptococci gekweekt. Bij 34 (50 %) van hen werd eveneens bij de twee hercontroles een bacteriologisch onderzoek verricht. Bij 5 patiënten (15 %) werden hierbij streptococci geïsoleerd (tabel 17).

Resumerend werden dus bij negen (7,5 %) van de 120 patiënten uit de controlegroep, bij wie driemaal een bacteriologisch onderzoek was verricht, ofwel typeveranderingen gevonden, danwel — in de negatieve groep — bij hercontrole streptococci gekweekt. Deze frequentie van 7,5 per honderd personen per maand komt overeen met 0,9 per persoon per jaar.

INVLOED VAN DE THERAPIE OP DE BEZINKINGSNELHEID VAN DE ERYTHROCYTEN VOLGENS WESTERGREN (B.S.E.)

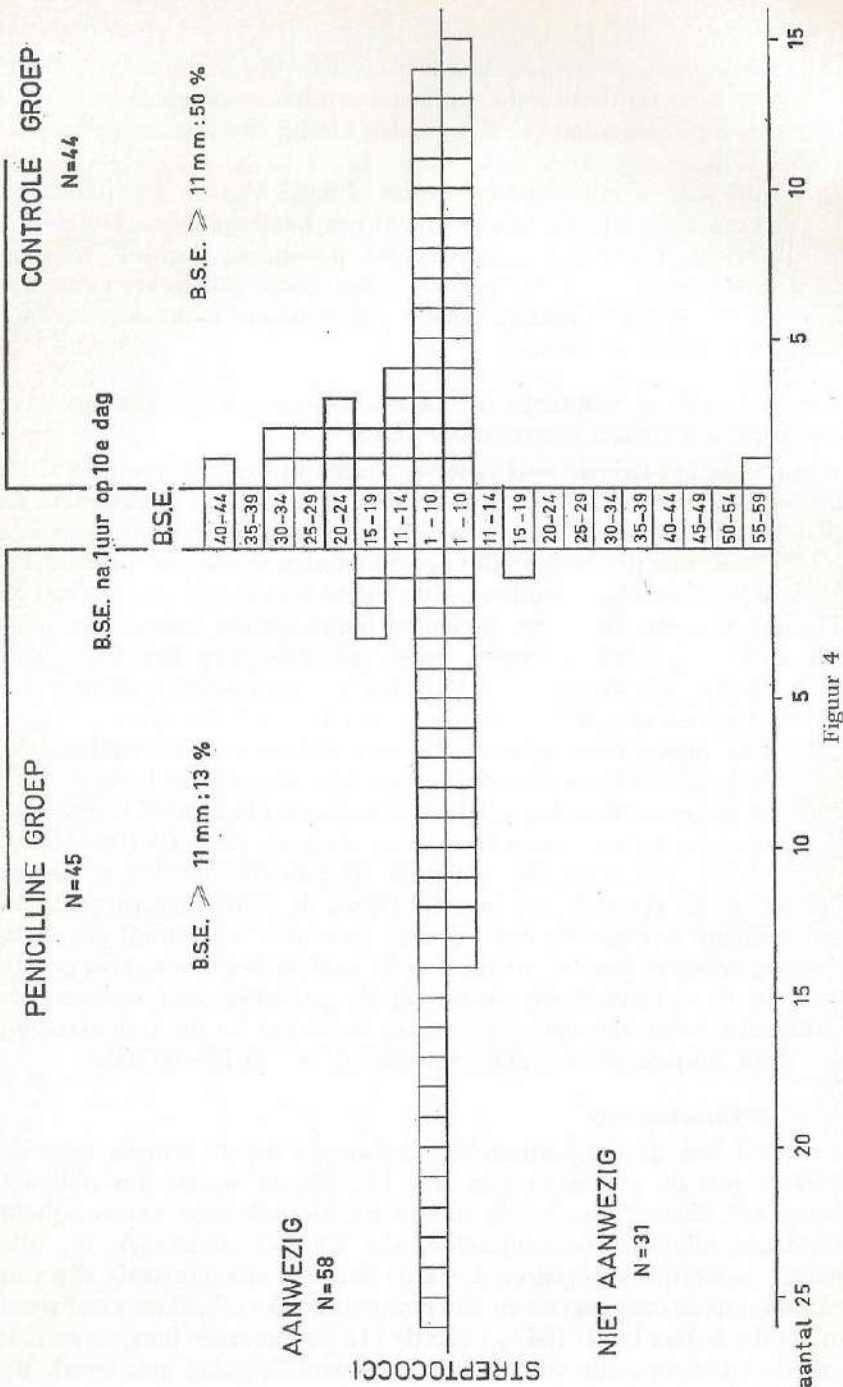
Gedurende het tweede onderzoekjaar werd bij 89 patiënten de B.S.E. bepaald bij de eerste hercontrole (fig. 4). Hiervan behoorden 45 patiënten tot de penicillinegroep en 44 patiënten tot de controlegroep. Bij 30 patiënten uit de penicillinegroep werden streptococci gekweekt. Vier (13 %) van hen hadden bij de eerste hercontrole een B.S.E. van 11 mm. of hoger. Deze vier patiënten hadden allen benzathine penicilline-G toegediend gekregen. In de controlegroep bevonden zich 28 patiënten met streptococci. Van hen hadden op de tiende dag nog veertien patiënten (50 %) een B.S.E. van 11 mm. of hoger.

Hieruit blijkt, dat, indien patiënten met een streptokokkenkeelontsteking penicillinetherapie kregen, het aantal van hen, dat bij controle ongeveer tien dagen later een B.S.E. van 11 mm. of hoger had, significant geringer was dan bij de controlegroep ($P = 0,010-0,005$).

Bij de 31 patiënten, bij wie geen streptococci werden gekweekt bestond in dit opzicht geen verschil tussen de beide therapiegroepen. Opmerkelijk is evenwel, dat bij deze patiënten het aantal gevallen, waarbij de B.S.E. rond de tiende dag 11 mm. of hoger was, zeer gering was. In de controlegroep kwam bij de patiënten met streptococci significant vaker een verhoogde B.S.E. voor dan bij de patiënten, bij wie geen streptococci werden gekweekt ($P = 0,010-0,005$).

DE SYMPTOMATOLOGIE

Een deel van de symptomatologie behoorde tot de criteria voor de selectie van de patiënten (zie blz. 14). Dezen waren dus obligaat aanwezig, hoewel variabel in intensiteit. De ook naar aanwezigheid variabele klinische verschijnselen, die bij het onderzoek bij alle patiënten werden geregistreerd, waren het al of niet aanwezig zijn van exsudaat in de oropharynx en van lymphadenitis colli. Daarnaast werd in het derde jaar bij 97 (86 %) van de 113 patiënten de hoogste rectaal gemeten temperatuur van de eerste behandelingsdag genoteerd. Bij



Tabel 18 Verdeling van de syndromen over de patiënten, bij wie wel en bij wie geen streptococci werden gekweekt

syndroom met slijkpijn, rode pharynx en:	streptococci		geen streptococci		P
	aantal	%	aantal	%	
Koorts	53	84	19	56	0,025—0,010
Exsudaat	53	84	15	44	< 0,0005
Adenitis	53	84	21	62	0,050—0,025
Koorts + exsudaat	43	68	12	32	0,005—0,001
Koorts + adenitis	43	68	13	38	0,010—0,005
Exsudaat + adenitis	46	73	15	44	0,010—0,005
Koorts + exsudaat + adenitis	36	57	12	32	0,10 —0,05
Totaal	63	100	34	100	

Percentage van de patiënten, bij wie streptococci werden gekweekt, in de groepen patiënten, verdeeld volgens de verschillende syndromen

syndroom met slijkpijn, rode pharynx en:	percentage met streptococci	95 % interval van dit percentage
Koorts	74	62—83
Exsudaat	78	66—87
Adenitis	72	60—82
Koorts + exsudaat	78	65—88
Koorts + adenitis	77	64—87
Exsudaat + adenitis	75	63—86
Koorts + exsudaat + adenitis	75	60—86

deze groep patiënten kan dus naast bovenvermelde klinische verschijnselen ook het symptoom koorts in de beschouwing worden betrokken, hoewel de zestien patiënten, waarvan deze temperatuur niet bekend is, enigermate een selectie kunnen inhouden.

Van de patiënten, bij wie streptococci werden aangetroffen, had bijna 85 % koorts, terwijl hetzelfde percentage een exsudaat vertoonde of een lymphadenitis colli had (tabel 18). Van deze patiënten had bijna 70 % de combinatie van koorts met een exsudatieve keelontsteking en eenzelfde percentage de combinatie van koorts met een

lymphadenitis colli. Van de patiënten met een positieve cultuur had 73 % de combinatie van een exsudaat in de keel en lymphadenitis colli, terwijl slechts 57 % de combinatie van alle drie de symptomen vertoonde. Van de patiënten, bij wie géén streptococci werden gekweekt, had bijna 45 % een exsudaat al of niet gecombineerd met lymphadenitis colli en een derde vertoonde alle drie genoemde klinische verschijnselen. Alle syndromen, die uit bovengenoemde symptomen zijn samen te stellen, kwamen vaker voor bij patiënten, bij wie wel, dan bij patiënten, bij wie geen streptococci werden gekweekt. Deze verschillen zijn significant, behalve voor het syndroom bestaande uit slikpijn, rode keel, koorts, exsudaat en adenitis ($P = 0,10-0,05$).

De arts neemt evenwel primair kennis van de symptomatologie en pas later eventueel van de bacteriologische bevindingen, zodat het voor hem van meer belang is te weten hoe groot de kans is, dat streptococci worden gekweekt, wanneer een bepaald syndroom voorkomt. De kans, berekend uit dit materiaal, is eveneens in tabel 18 weergegeven. De percentages van de patiënten, bij wie streptococci werden gekweekt, in de groepen van patiënten verdeeld naar verschillende combinaties van symptomen, vertonen slechts geringe onderlinge verschillen, zodat geen der genoemde syndromen meer dan de anderen specifiek voor een streptokokkenkeelontsteking genoemd mag worden.

De afwezigheid van de tonsillen na tonsillectomie vermindert de hoeveelheid weefsel, welke een ontstekingsreactie kan vertonen. Het

Tabel 19 *De verdeling van exsudaat in de keel en lymphadenitis colli bij patiënten in het derde onderzoekjaar over personen bij wie wel of geen tonsillectomie werd gedaan*

	tonsillectomie	geen tonsillectomie	P
Exsudaat	5	69	0,025—0,010
Geen exsudaat	10	29	
Adenitis	6	73	0,025—0,010
Geen adenitis	9	25	
Exsudaat en adenitis	4	60	0,050—0,025
Geen exsudaat en adenitis	11	38	
<i>Totaal</i>	15	98	

is mogelijk, dat hierdoor de symptomen exsudaat en lymphadenitis colli minder zouden worden waargenomen. Deze relatie kon slechts worden onderzocht bij de patiënten, die in het derde jaar werden gezien, omdat alleen gedurende deze periode is geregistreerd of tonsillectomie had plaats gehad (tabel 19). Uit de cijfers blijkt, dat het symptoom exsudaat duidelijk minder vaak werd gezien bij patiënten, bij wie tonsillectomie was verricht ($P = 0,025-0,010$), hetzelfde geldt ten opzichte van het symptoom lymphadenitis colli ($P = 0,025-0,010$) en voor de combinatie van beide symptomen ($P = 0,050-0,025$).

DE COMPLICATIES

Roodvonk

Gedurende de onderzoeksperiode werd vijfmaal de diagnose roodvonk gesteld. Slechts twee van deze patiënten zijn in het onderzoek opgenomen, omdat zij behalve roodheid van de oropharynx ook slikpijn hadden. Eén van hen was een zesjarige jongen, bij wie naast de criteria alleen een temperatuur werd gevonden van $38,4^{\circ}\text{C}$ (rectaal). Daar hij behoorde tot de penicillinegroep, kreeg hij penicilline-V capsules. Uit de keelwat werden streptococci gekweekt, die niet typeerbaar waren. Twee dagen na de eerste behandelingsdag ontwikkelde zich een exantheem, dat slechts één dag zichtbaar bleef. Bij de controle op de tiende dag bleken de vingers een lichte huidschilfering te vertonen. Er werd geen AST-bepaling verricht. De andere patiënt was een achttienjarige leerling van de Landbouw-Winterschool. Hij was van elders afkomstig en tijdelijk ter plaatse in een gezin gehuisvest. Behalve de gestelde criteria werden een temperatuur van $37,8^{\circ}\text{C}$ (rectaal) en een scarlatiniform exantheem aangetroffen. Ook deze patiënt behoorde tot de penicillinegroep en kreeg 1.200.000 E benzathine penicilline-G. Uit de keelwat werden streptococci type 14 geïsoleerd. Er trad geen huidschilfering op. De AST bedroeg bij controle op de dertigste dag 1.200 E; deze was helaas bij de controle op de tiende dag niet bepaald.

Voor de overige drie patiënten — twee zevenjarige jongens en een negenjarig meisje — werd alleen medische hulp ingeroepen, omdat het exantheem de ouders 'rode hond' deed vrezen. Bij alle drie werden rode tonsillen zonder exsudaat gevonden, terwijl slecht één van hen koorts had, namelijk $38,1^{\circ}\text{C}$, rectaal gemeten. Bij alle drie was het scarlatiniform exantheem de volgende dag verdwenen, terwijl alleen het patiëntje met koorts na een week een lichte schilfering van de buikhuid vertoonde. De keel werd niet uitgestreken voor bacteriologisch onderzoek, terwijl evenmin een AST-bepaling plaats vond.

Tabel 20 *Overzicht van de patiënten met keelontsteking, bij wie na de eerste behandelingsdag van de oorspronkelijke therapie werd afgeweken*

Patiënten	A	B	C	D	E
Geslacht en leeftijd	vrouw van 8 jaar	man van 50 jaar	vrouw van 34 jaar	vrouw van 13 jaar	vrouw van 6 jaar
Eerste therapie	sulfonamide 5 dagen benz. penicilline	sulfonamide 5 dagen benz. penicilline	sulfonamide 5 dagen benz. penicilline	sulfonamide 5 dagen benz. penicilline	sulfonamide 5 dagen benz. penicilline
Tweede therapie	5 dagen koorts en aan- houden der klachten	9 dagen malaise, vage gewichtsklachten zonder objectieve afwijkingen	11 dagen aanhouden der klachten	6 dagen aanhouden der klachten en koorts	16 dagen aanhouden der koorts
Therapie gewijzigd na:					
Reden van therapiewijziging					
Eerste onderzoek					
exsudaat	aanwezig	aanwezig	afwezig	aanwezig	aanwezig
lymphadenitis colli	aanwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig
koorts	hoog	matig	niet bepaald	hoog	matig
streptococci	geen	groep A, type 1	groep A, type 28	groep A, type 12	groep A, type 5
Tweede onderzoek					
B.S.E.	niet bepaald	31 mm	3 mm	5 mm	17 mm
streptococci	niet bepaald	groep A, type 1	groep A, type 28	geen	groep A, type 5
AST	niet bepaald	700 E	lager dan 100 E	niet bepaald	niet bepaald
Derde onderzoek					
B.S.E.	niet bepaald	7 mm	2 mm	3 mm	17 mm
streptococci	niet bepaald	geen	geen	geen	geen
AST	niet bepaald	5.000 E	lager dan 100 E	700 E	300 E
Patiënten	F	G	H	K	L
Geslacht en leeftijd	vrouw van 18 jaar	man van 34 jaar	man van 7 jaar	vrouw van 20 jaar	man van 18 jaar
Eerste therapie	sulfonamide 5 dagen benz. penicilline	sulfonamide 5 dagen benz. en proc. penicilline	sulfonamide 10 dagen benz. penicilline	sulfonamide 10 dagen benz. penicilline	sulfonamide 10 dagen benz. en proc. penicilline
Tweede therapie	12 dagen toename der klachten en koorts	2 dagen peritonillair infiltraat	2 dagen toename der klachten	15 dagen toename der klachten	5 dagen panaritium
Therapie gewijzigd na:					
Reden van therapiewijziging					
Eerste onderzoek					
exsudaat	aanwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig
lymphadenitis colli	afwezig	afwezig	aanwezig	aanwezig	aanwezig
koorts	matig	niet bepaald	matig	matig	matig
streptococci	groep A, type 6	groep A, type 9	groep A, type 14	groep A, type 12	geen*
Tweede onderzoek					
B.S.E.	13 mm	8 mm	niet bepaald	niet bepaald	niet bepaald
streptococci	groep A, type 6	geen	groep A, type 28	groep A, type 12	geen
AST	1.600 E	300 E	40 E	40 E	40 E
Derde onderzoek					
B.S.E.	3 mm	4 mm	niet bepaald	niet bepaald	niet bepaald
streptococci	geen	geen	groep A, type 28	groep G	geen
AST	1.200 E	niet bepaald	80 E	80 E	20 E

* Wel veel staphylococcus aureus met positieve coagulasereactie.

Tabel 21 Overzicht van de patiënten met acuut reuma of dubieus acuut reuma

ACUUT REUMA		
patiënten	A	
	man van 9 jaar 12 personen 1 'majors' 3 'minors' 15 februari 1960	vrouw van 36 jaar 7 personen 2 'majors' 2 'minors' 1 maart 1961
geslacht en leeftijd		
gezinsgrootte		
criteriën volgens Jones		
Eerste onderzoek		
anamnese	keelpijn twee weken tevoren	keelpijn zes weken tevoren
klachten	3 dagen pijn en zwelling linker voet, 1 dag pijn rechter hand en koorts (m)	enkele dagen pijn en zwelling van de enkels
gewrichten		
hart		
	drukpijn en zwelling van linker enkel en rechter hand (M)	drukpijn en zwelling van enkels en drukpijn van rechter pols en linker elleboog (M)
hart	midstolische soufflé graad 1 à 2 aan de punt	systolische soufflé graad 1 aan de punt
B.S.E.	61 mm (m)	74 mm (m)
streptococci	groep A, type 6 (m)	geen
AST	3.000 E	300 E (m)
Tweede onderzoek		
klachten	10 dagen na eerste verminderd	10 dagen na eerste verminderd
hart	soufflé als tevoren	soufflé als tevoren
	ECG: geen afwijking	ECG: geen afwijking
B.S.E.		
streptococci	niet bepaald	25 mm
AST	geen	geen
Derde onderzoek		
klachten	30 dagen na eerste	30 dagen na eerste
hart	geen	geen
B.S.E.	als tevoren	als tevoren
streptococci	14 mm	6 mm
AST	geen	geen
	3.000 E	200 E
Later onderzoek		
	geen afwijking	geen gewrichtsafwijking
		ECG: geen afwijking
		dec. 1961: ruwe systolische soufflé
		waarschijnlijk door aorta vitium
		dec. 1962: soufflé minder luid
DUBIEUS ACUUT REUMA		
patiënten	D	
	man van 10 jaar 8 personen 3 'minors'	man van 6 jaar 7 personen 3 'minors'
geslacht en leeftijd		
gezinsgrootte		
criteriën volgens Jones		
Eerste onderzoek		
anamnese	15 december 1959	31 december 1959
klachten	keelpijn en koorts vier weken tevoren	keelpijn drie weken tevoren
gewrichten	11 dagen pijn, roodheid en zwelling van rechter enkel	5 dagen pijn in rechter voet
hart	roodheid, zwelling en drukpijn van rechter enkel (m)	drukpijn en zwelling basis rechter grote teen (m)
	geen soufflé	geen soufflé
B.S.E.	ECG: geen afwijking	ECG: geen afwijking
streptococci	36 mm (m)	28 mm (m)
AST	groep A, type 1 (m)	groep A, type 6 (m)
	300 E	333 E
Tweede onderzoek		
klachten	10 dagen na eerste	10 dagen na eerste
hart	geen	verminderd
B.S.E.	als tevoren	als tevoren
streptococci	15 mm	17 mm
AST	geen	geen
	125 E	200 E
Derde onderzoek		
klachten	30 dagen na eerste	30 dagen na eerste
hart	geen	geen
B.S.E.	als tevoren	als tevoren
streptococci	5 mm	4 mm
AST	geen	geen
	125 E	200 E
Later onderzoek		
	geen afwijking	geen afwijking
	ECG: geen afwijking	ECG: geen afwijking

(M) = 'major' criterium (m) = 'minor' criterium

Falen van de oorspronkelijke therapie, noodzakend tot therapiewijziging

Bij tien patiënten werd, als gevolg van het falen van de oorspronkelijke therapie tussen de tweede en zestiende ziektedag, deze therapie gewijzigd (tabel 20). Zij behoorden allen tot de sulfonamidegroep. Bij acht van de tien patiënten werden op de eerste onderzoekdag streptococci gekweekt, bij één *Staphylococcus aureus* in groot aantal. Slechts bij twee patiënten berustte de therapiewijziging op het ontstaan van een purulente complicatie (zie hieronder). Bij zeven patiënten trad geen vermindering van de klachten op binnen vijf behandelingsdagen. Bij twee van hen namen de klachten zelfs toe (patiënten F en K). Bij de achtste patiënt (patiënt H) steeg de temperatuur op de tweede ziektedag tot 40,2° C en was de algemene malaise eveneens sterk toegenomen, zodat reeds toen tot therapiewijziging werd besloten. De gekozen nieuwe therapie was steeds benzathine penicilline-G.

Zoals uit de gegevens van tabel 20 blijkt, was bij deze tien patiënten de symptomatologie op de eerste behandelingsdag noch éénvormig, noch week ze af van de klinische verschijnselen, zoals deze gemiddeld bij dit ziektebeeld werden waargenomen. De symptomatologie van de eerste behandelingsdag vormde dus geen aanwijzing voor het afwijkend klinisch verloop. Evenmin bleek een bepaald type streptococci bij hen uitzonderlijk vaak voor te komen. De B.S.E. bepaald op de tiende dag, was bij drie patiënten lager dan 11 mm. in 1 uur, hoewel bij twee van hen de therapie pas werd gewijzigd op respectievelijk de zesde en de elfde dag wegens het aanhouden der klachten.

Purulente complicaties

Purulente complicaties kwamen slechts voor bij vier patiënten. Zij behoorden allen tot de sulfonamidegroep. Bij twee van hen werd, zoals hierboven vermeld, wegens de complicatie de therapie gewijzigd (tabel 20). Dit betrof één patiënt met een peritonsillair infiltraat en één patiënt met een dreigend panaritium. Bij laatstgenoemde werd uit de keelwat *Staphylococcus aureus* met een positieve reactie op coagulase gekweekt. Bij beide patiënten 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. Zij genazen volledig.

De overige twee complicaties waren een peritonsillair abces bij een vrouw van 41 jaar en een otitis media bij een achttienjarige jongeman. Het peritonsillair abces, dat gepaard ging met trismus, manifesteerde zich op de zesde ziektedag. Dit werd geïncideerd, terwijl geen andere medicamenteuze therapie werd gegeven. Uit de keelwat van de eerste behandelingsdag waren geen pathogene micro-organismen gekweekt.

Bij de jongeman trad de otitis media gedurende de derde ziektedag op. Uit de keelwat werden streptococci type 1 geïsoleerd. Na enige dagen was het aspect van het trommelvlies weer normaal.

Niet-purulente complicaties

a. Acuut reuma

Gedurende de onderzoeksperiode ontstond bij drie patiënten een ziektebeeld, dat volgens de gemodificeerde criteria van Jones als acuut reuma mocht worden gediagnosticeerd (tabel 21). Bij geen van de drie patiënten was iets bekend over een voorafgaande aanval van acuut reuma of de aanwezigheid van inactieve reumatische hartafwijkingen, terwijl deze patiënten reeds lang tot de praktijkpopulatie hadden behoord.

Alhoewel allen twee tot zes weken voor de aanval klachten hadden gehad, die een keelontsteking deden vermoeden, waren deze toch van dusdanig lichte aard geweest, dat geen medische hulp was ingeroepen. Twee van hen waren negenjarige jongens (patiënten A en C), terwijl één van hen een gehuwde vrouw van 36 jaar was (patiënt B). Allen hadden als primaire klacht verspringende gewrichtspijnen met zwelling en roodheid rond de betrokken gewrichten. Slechts één van hen (patiënt A) had ook koorts. Bij alle drie patiënten werd bij het eerste onderzoek een systolische soufflé gevonden; bij patiënten A en B aan de hartpunt en bij patiënt C boven alle ostia. Alleen van de twee jongens werd een keelwat afgenomen. Bij bacteriologisch onderzoek werden uit beide keelwatten streptococci gekweekt, waarvan één stam behoorde tot type 6 en één stam tot type 2. De AST van patiënt A was zowel bij het eerste onderzoek als na een maand 3.000 E. Bij patiënten B en C waren de titers bij dit eerste onderzoek veel minder hoog en wel respectievelijk 300 E en 320 E, terwijl deze na dertig dagen niet significant waren veranderd. De B.S.E. was eveneens bij alle drie patiënten verhoogd en wel tot waarden van 37 tot 74 mm. in een uur. Het electrocardiogram vertoonde bij geen van hen duidelijke afwijkingen, met name geen verlengd P-R interval. Bij de volwassen patiënte zou het later gemaakte phonocardiogram bij een lichte aorta insufficiëntie kunnen passen. Alle drie patiënten kregen benzathine penicilline-G en natrii salicylas in stijgende dosering. Bij de eerste hercontrole, na ongeveer tien dagen, bleken de gewrichtsklachten bij patiënt C verdwenen en bij de overige twee verminderd. Uit de keelwatten werden bij hercontrole geen streptococci meer gekweekt, terwijl de B.S.E. bij allen minder hoog was dan op de eerste onderzoekdag. Na dertig dagen had geen van de patiënten nog gewrichtsklachten en werden bij geen van hen nog streptococci gekweekt. De B.S.E. was bij patiënt C toen gedaald tot 6 mm. in één uur en bij de beide anderen

tot respectievelijk 14 en 15 mm. Alle patiënten kwamen voort uit gezinnen van zeven of meer personen. Gedurende de onderzoeksperiode kwam alleen in het gezin, waartoe patiënt B behoorde, één patiënt voor met keelontsteking, waarbij evenwel geen streptococci werden gekweekt.

b. Patiënten met een mogelijke 'forme fruste' van acuut reuma

Er werden drie patiënten geregistreerd als 'suspect voor acuut reuma' (tabel 21). Eén van hen, een man van 50 jaar, werd reeds vermeld bij de tien patiënten, waarbij werd afgeweken van de oorspronkelijke therapie, omdat hij bij de controle op de tiende dag verspringende gewrichtspijnen had, evenwel zonder objectieve gewrichtsafwijkingen (tabel 20, pat. B). Het betrof hier een infectie met streptococci type 1, een stam, die, zoals later zal blijken, in dezelfde periode bij patiënten, behorende tot dezelfde leeftijdsklasse, vaak voorkwam. In tabel 21 is deze persoon opgenomen als patiënt E. De arthralgie, de positieve bacteriologische uitslag, gepaard met een sterk stijgende AST van 700 tot 5.000 E en de verhoogde B.S.E. van 31 mm. in één uur zijn drie 'minor' criteria. Hierdoor leek het verantwoord dit geval tot een mogelijk 'forme fruste' van acuut reuma te rekenen. Bij de beide andere patiënten — jongens van respectievelijk tien en zes jaar — waren wel gewrichtspijn, roodheid en zwelling aanwezig, doch deze afwijkingen waren slechts mono-articulair (patiënten D en F). Beide hadden in de anamnese respectievelijk vier en drie weken, vóór het optreden der gewrichtsklachten, keelklachten, doch van dermate lichte aard, dat geen medische hulp werd ingeroepen. Uit hun keelwatten werden streptococci respectievelijk type 1 en type 6 geïsoleerd. De B.S.E. was duidelijk verhoogd nl. respectievelijk 36 en 28 mm. in één uur. Ook bij hen zijn dus drie 'minor' criteria aanwezig. Zij kregen benzathine penicilline-G en salicyltherapie. De AST van patiënt D bleek bij het controle-onderzoek significant gedaald te zijn, terwijl de B.S.E. bij beiden lager was. De gewrichtsklachten waren toen verdwenen. Bij de hercontrole werden geen streptococci meer gekweekt, terwijl de B.S.E. op de dertigste dag bleek gedaald tot respectievelijk 5 en 4 mm. in één uur. De drie patiënten behoorden tot gezinnen van zeven of acht personen. In het gezin van patiënt E, dat uit acht personen bestond, kwam één jongen voor, die driemaal een streptokokkenkeelontsteking had, waarbij respectievelijk streptococci type 12, type 12 en type 5 werden geïsoleerd, en één jongen met éénmaal een keelontsteking met streptococci type 12. In beide andere gezinnen kwam géén keelontsteking voor.

c. Manifeste acute glomerulonefritis

In augustus 1961 deed zich het eerste geval van acute nefritis voor. Het betrof een jonge man van 21 jaar, die in 1945 reeds een acute

nefritis had gehad. Dit anamnestiche gegeven was niet bekend toen hij het spreekuur bezocht met keelklachten, waarbij evenwel geen slikpijn aanwezig was, zodat geen keeluitstrijk werd gemaakt en geen penicilline werd gegeven. Zestien dagen later ontwikkelde zich een foudroyante acute nefritis, met oedeem, oligurie, erythrocyturie en cylindrurie, terwijl de bloeddruk steeg van 145/85 tot 160/100. Deze patiënt werd terstond opgenomen in een ziekenhuis, alwaar hij enige maanden verbleef, terwijl hij pas in november 1962 zijn werkzaamheden volledig kon hervatten. Het urinesediment bevatte toen geen afwijkingen meer, terwijl de bloeddruk inmiddels gedaald was tot de uitgangswaarde. Deze patiënt was afkomstig uit een gezin van tien personen.

Het tweede geval van acute nefritis deed zich voor in november 1961. Het betrof een meisje van 11 jaar, waarvan de broer 15 dagen voordien was behandeld met 600.000 E benzathine penicilline-G voor een keelontsteking, veroorzaakt door streptococci type 14. Het meisje zelf had geen keelklachten gehad; de tonsillen waren reeds in 1958 verwijderd wegens recidiverende tonsillitiden. Uit de keelwat werden eveneens streptococci type 14 geïsoleerd. Bij patiënte was in de loop van enkele dagen oedeem, oligurie, erythrocyturie en cylindrurie ontstaan. Zij werd eveneens opgenomen in een ziekenhuis en was na 4 maanden genezen. In het urinesediment waren toen geen afwijkingen meer. Hoewel buiten de onderzoeksperiode vallend, is het vermeldenswaard, dat in april 1963 ook de moeder een acute nefritis doormaakte in aansluiting aan een keelontsteking, veroorzaakt door streptococci type 28, die behandeld was met 1.200.000 E benzathine penicilline-G. Anamnestic had zij in 1936 eveneens een acute nefritis doorgemaakt. Dit gezin bestond uit vier personen.

d. Subklinische gevallen van acute glomerulonefritis

Gedurende de eerste twee onderzoekjaren kwam geen enkele patiënt voor met acute nefritis. In deze periode werd bij de hercontrole de urine van 213 patiënten onderzocht. Bij zestien van hen werd een proteïnurie gevonden (tabel 22).

Van de 91 patiënten met een negatieve cultuur op streptococci had slechts één patiënt (1 %) een proteïnurie. Van de 108 patiënten met een positieve cultuur, doch waarbij de gevonden stammen van streptococci niet tot type 12 behoorden, was dit bij negen patiënten (8 %) het geval. Van de 30 patiënten met streptococci type 12 bleken zes patiënten (20 %) een proteïnurie te hebben. Dit laatste percentage is significant hoger dan het percentage dat werd gevonden bij de patiënten zonder streptococci type 12 ($P = 0,010-0,005$). Bij patiënten met streptococci werd significant vaker proteïnurie gevonden dan bij patiënten zonder deze micro-organismen ($P < 0,001$).

Tabel 22 *De verdeling van de proteinurieën over patiënten met en zonder streptococci*

<i>streptococci</i>	<i>met proteinurie</i>		<i>zonder proteinurie</i>	<i>totaal</i>
	aantal	%	aantal	
Eerste en twee onderzoek-jaren				
geen	1	1	90	91
type 12	6	20	24	30
andere typen	9	8	99	108
<i>Totaal</i>	16	7	213	229
Derde onderzoekjaar				
geen	7	23	24	31
type 12	0	0	32	32
andere typen	3	11	24	27
<i>Totaal</i>	10	11	80	90
Drie onderzoekjaren tezamen				
geen	8	7	114	122
type 12	6	10	56	62
andere typen	12	9	123	135
<i>Totaal</i>	26	8	293	319

Het verschil tussen patiënten met streptococci type 12 en degenen, bij wie dit type streptococci niet was gekweekt, nam evenwel af, indien ook de patiënten uit het derde onderzoekjaar hierin werden betrokken. In dit jaar nam de relatieve frequentie van patiënten met streptococci type 12 sterk toe. Bij 32 van hen werd op de tiende en/of dertigste dag een urineonderzoek verricht. Bij geen van hen werd een proteinurie gevonden, zodat van de totale groep van patiënten met streptococci type 12, die van 30 tot 62 was toegenomen, het percentage met proteinurie daalde van 20 tot 10. Het aantal patiënten met stammen van streptococci, behorend tot de andere typen, nam toe van 108 tot 135. Van deze 27 patiënten met streptococci, niet behorend tot type 12, uit het derde onderzoekjaar hadden er drie een proteinurie, terwijl bij het totaal aantal patiënten met een negatieve kweek het percentage steeg tot 7 voor de drie jaren. Hierdoor werden de verschillen voor de drie jaren gezamenlijk niet meer significant ($P = 0,80-0,70$). Het verschil in frequentie van proteinurie bij patiënten

Tabel 23 *De verdeling van erythrocyturieën over patiënten met en zonder streptococci*

<i>streptococci</i>	<i>met erythrocyturie</i>		<i>zonder erythrocyturie</i>	<i>totaal</i>
	aantal	%	aantal	
Geen	2	2	120	122
Type 12	3	5	59	62
Andere typen	3	2	132	135
<i>Totaal</i>	8	3	311	319

met streptococci type 12 tussen de eerste twee en het derde onderzoekjaar is significant bij een 1 % drempel.

Bij de bespreking van de epidemiologie zullen factoren worden aan-gevoerd, die er op wijzen, dat de virulentie van streptococci type 12 in het derde jaar mogelijk was afgenomen.

De relatie tussen erythrocyturie en de bacteriologische bevindingen van het keelonderzoek gedurende de totale onderzoekperiode is weer-gegeven in tabel 23. Van de 122 patiënten met een negatieve cultuur op streptococci hadden twee patiënten (2 %) een erythrocyturie. Van de 135 patiënten met een positieve cultuur, doch bij wie de gevonden stammen van *Streptococcus* niet tot type 12 behoorden, was dit bij drie patiënten (2 %) het geval. Van de 62 patiënten met streptococci type 12 hadden drie patiënten (5 %) een erythrocyturie. Dit laatste percentage is niet significant hoger dan het percentage dat werd gevonden bij de patiënten met andere typen streptococci ($P = 0,20$). Vier patiënten met een erythrocyturie hadden bovendien een pro-teïnurie. Eén van hen had een negatieve cultuur op streptococci; bij de anderen waren streptococci type 2, type 3 en type 9 geïsoleerd.

De patiënten, bij wie een proteinurie en/of een erythrocyturie was gevonden, werden met tussenpozen van ongeveer twee maanden ge-controleerd. Hierbij werd de urine onderzocht en de bloeddruk gemeten. Een stijging van de bloeddruk werd bij geen van hen waar-genomen. Twee en twintig van de dertig patiënten hadden na twee maanden geen urine-afwijkingen meer. Na nogmaals twee maanden werden bij vijf van de overigen geen afwijkingen gevonden, terwijl na een halfjaar geen van hen meer een proteinurie of erythrocyturie vertoonde.

B. DE EPIDEMIOLOGIE

1. DE VERDELING VAN ALLE PATIËNTEN MET KEELONTSTEEKING EN VAN DE PATIËNTEN MET STREPTOKOKKENKEELONTSTEEKING

De verdeling over de totale onderzoeksperiode

De frequentiecurve van de patiënten met keelontsteking vertoont in het najaar van 1959 en van 1960 een duidelijk top, zulks in tegenstelling tot 1961 (fig. 5). Veel minder duidelijk is de toename van het aantal patiënten rond de maand juni in elk der drie jaren.

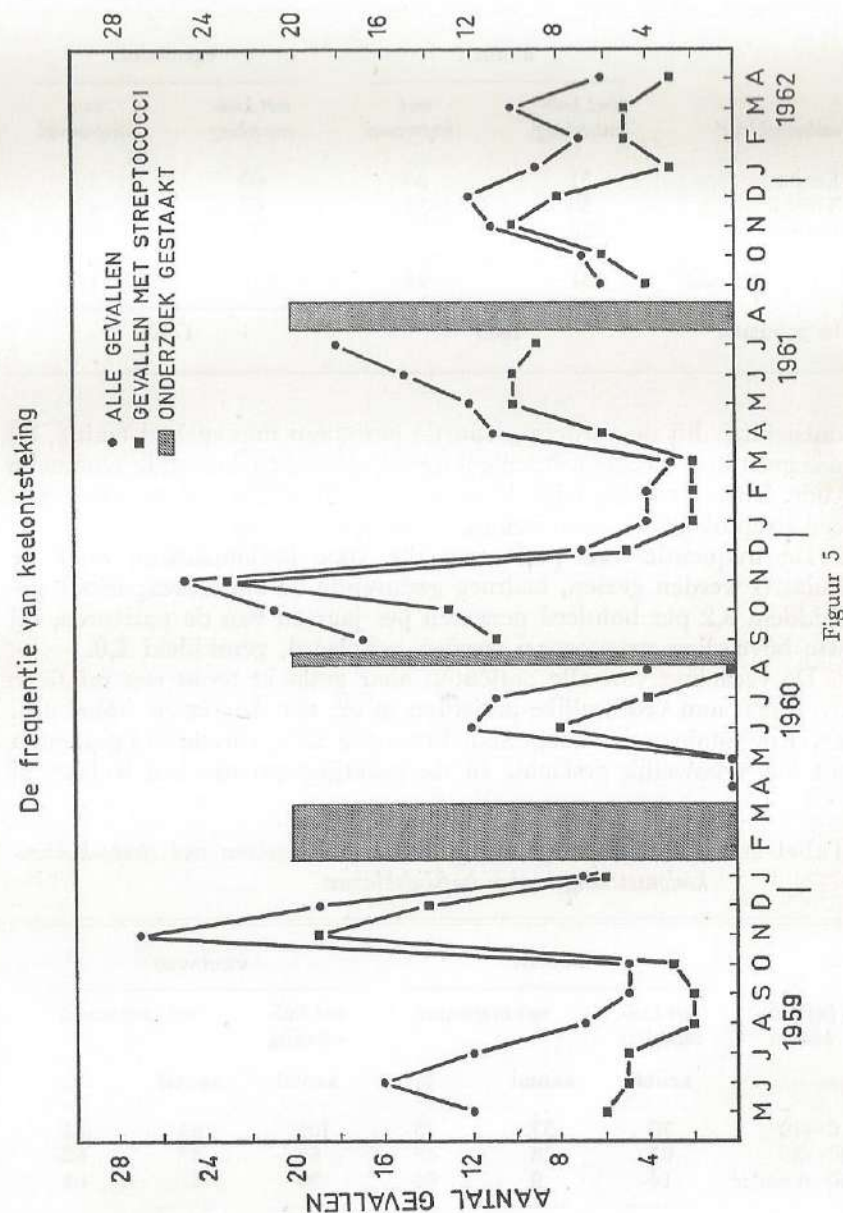
De frequentiecurve van de patiënten met *Streptococcus pyogenes* is ter vergelijking in dezelfde figuur opgenomen. Deze loopt niet parallel met die van alle patiënten. Het percentage patiënten met streptococci wisselt van 33 tot 92 in de in fig. 5 aangegeven perioden. Gedurende het najaar 1960 en 1961 bedragen deze percentages respectievelijk 73 en 92.

De verdeling naar leeftijd en geslacht

De verdeling van de patiënten met streptococci over de leeftijdsklassen wijkt significant af van de leeftijdsopbouw van de praktijkpopulatie ($P < 0,0005$). Dit verschil wordt voor een groot deel bepaald door het relatief tekort aan patiënten met een positieve cultuur in de leeftijdsklasse met personen van 50 jaar en ouder (tabel 24). Daarentegen vertonen de leeftijdsklassen: 6 tot 10, 10 tot 15 en 15 tot 20 jaar een overmaat aan patiënten met streptococci. Deze drie leeftijdsklassen vormen dus de populatie met de grootste kans op streptokokkenkeel-

Tabel 24. *Verdeling van alle patiënten met keelontsteking en van patiënten met streptococci over de leeftijdsklassen*

<i>leeftijdsklassen</i>	<i>opbouw praktijkpopulatie</i>		<i>patiënten met keelontsteking</i>		<i>patiënten met streptococci</i>	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
6—9 jaar	398	11,3	59	17,3	41	19,4
10—14 jaar	471	13,4	62	18,1	46	21,8
15—19 jaar	401	11,4	66	19,3	34	16,1
20—29 jaar	644	18,3	56	16,4	28	13,3
30—39 jaar	482	13,7	62	18,1	36	17,1
40—49 jaar	384	10,9	26	7,6	20	9,5
50—59 jaar	369	10,5	9	2,6	5	2,4
60 jaar en ouder	366	10,5	2	0,6	1	0,4
<i>Totaal</i>	3.515	100,0	342	100,0	211	100,0



Tabel 25 *Verdeling van alle patiënten met keelontsteking en van patiënten met streptococci over de geslachten*

onderzoekjaar	MANNEN		VROUWEN	
	met keel- ontsteking	met streptococci	met keel- ontsteking	met streptococci
Eerste	51	26	60	36
Tweede	50	33	66	42
Derde	50	35	65	39
<i>Totaal</i>	151	94	191	117
In populatie	1805		1710	

ontsteking. Bij de verdeling van de patiënten met keelontsteking, bij wie geen streptococci werden gekweekt, doet zich hetzelfde fenomeen voor. Deze verdeling wijkt maar weinig af van die der patiënten met een streptokokkenkeelontsteking ($P = 0,90-0,80$).

De frequentie van patiënten, die voor keelontsteking door de huisarts werden gezien, bedroeg gedurende de onderzoeksperiode gemiddeld 3,2 per honderd personen per jaar en van de patiënten, bij wie bovendien streptococci werden geïsoleerd, gemiddeld 2,0.

De verdeling van alle patiënten naar geslacht toont een relatieve overmaat aan vrouwelijke patiënten in elk der drie jaren (tabel 25). Over de totale onderzoeksperiode behoorde 56 % van de 342 patiënten tot het vrouwelijk geslacht. In de praktijkpopulatie van 6 jaar of

Tabel 26 *Het aantal en percentage mannen en vrouwen met streptokokken-keelontsteking in drie leeftijdsklassen*

leeftijds- klassen	MANNEN			VROUWEN		
	met keel- ontsteking		met streptococci	met keel- ontsteking		met streptococci
	aantal	aantal	%	aantal	aantal	%
6—19	76	57	75	103	63	61
20—39	61	28	46	62	37	60
40 en ouder	14	9	64	26	17	65
<i>Totaal</i>	151	94	62	191	117	61

ouder bedroeg dit percentage 49. Het verschil is significant ($P = 0,005-0,001$). Ook van de patiënten met streptokokkenkeelontsteking bleek 56 % tot het vrouwelijk geslacht te behoren. Het verschil met de verdeling in de praktijkpopulatie is eveneens significant ($P = 0,050-0,025$).

Om te vermijden, dat bij de verdeling naar leeftijd en geslacht de aantallen te klein zouden worden, zijn de resultaten voor drie leeftijdsklassen met grotere breedte bewerkt, namelijk: 6 tot 20 jaar, 20 tot 40 jaar en 40 jaar en ouder. In de praktijkpopulatie zijn deze klassen procentueel ongeveer gelijk in omvang, respectievelijk 36 %, 32 % en 32 % (tabel 26). Hoewel er in de drie afzonderlijke leeftijdsklassen verschillen bestaan in het voorkomen van streptococci bij de patiënten met keelontsteking, blijkt dat deze verschillen op toeval kunnen berusten ($P = 0,40-0,30$).

Patiënten met enkelvoudige en meervoudige infecties

Terwijl in de totale onderzoeksperiode 270 patiënten éénmaal een keelontsteking hadden, waren er 30 (10 %), die meerdere malen deze infectieziekte doormaakten (tabel 27). Zij hadden tezamen 72 maal een keelontsteking, d.i. iets meer dan 1/5 van het totaal aantal infecties. Bij de 270 patiënten, die éénmaal een keelontsteking hadden, werden 171 maal streptococci gekweekt (63 %). Bij de 72 infecties, die bij de 30 meermalen geïnfecteerde patiënten voorkwamen, werd dit micro-organisme 40 maal geïsoleerd (55 %). Dit verschil is niet significant ($P = 0,30-0,20$).

Tabel 27 *Percentage streptococci bij enkelvoudige en meervoudige persoons-infectie*

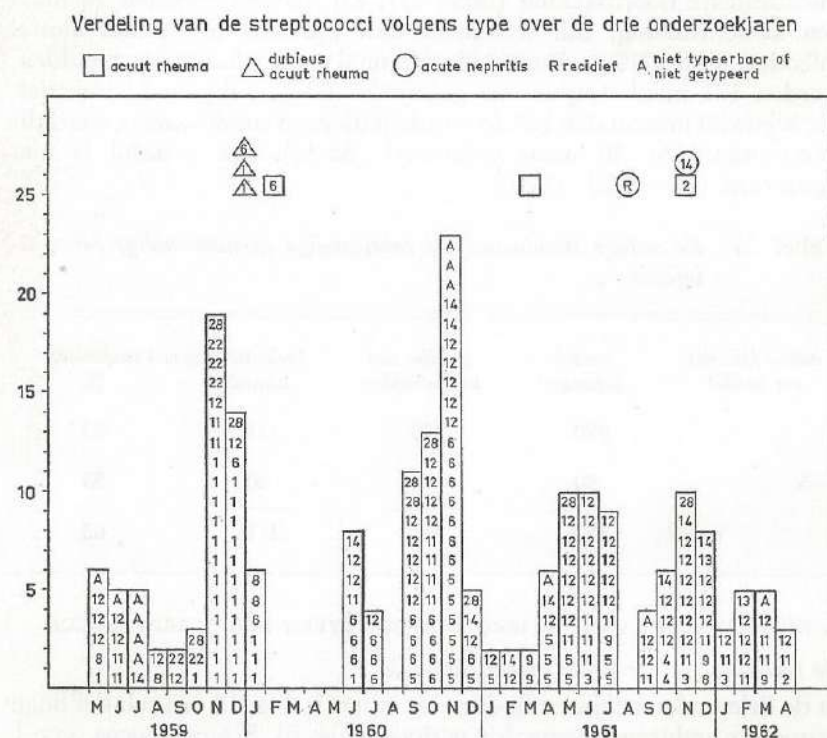
aantal infecties per patiënt	aantal patiënten	gevallen van keelontsteking	keelontsteking met streptococci aantal	%
1	270	270	171	63
2—5	30	72	40	55
<i>Totaal</i>	300	342	211	62

2. DE VERDELING VAN DE SEROLOGISCHE TYPEN DER STREPTOCOCCI

De verdeling over de totale onderzoeksperiode

In de drie onderzoekjaren hadden de typen 1, 6 en 12 een relatief hoge frequentie gedurende bepaalde perioden (fig. 6). Streptococcus type 1 was éénmaal gekweekt in mei 1959 uit de keelwat van een externe

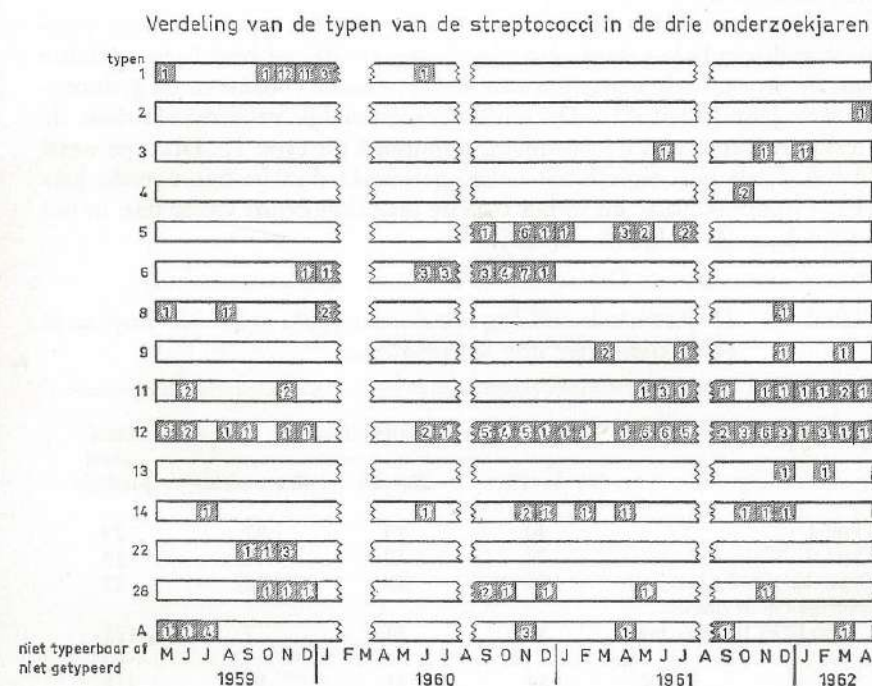
leerling van het jongensinternaat. In oktober daaropvolgend begon een epidemische verheffing van dit type, zodat van de 42 Streptococcus stammen, die geïsoleerd werden gedurende de maanden oktober, november, december 1959 en januari 1960 er 27 tot type 1 behoorden (64 %). Na juni 1960 werd dit type niet meer bij de patiënten teruggezien. Streptococcus type 6 was in december 1959 en januari 1960 telkens éénmaal gekweekt, terwijl de relatieve frequentie van juni tot december 33 % bedroeg. In deze periode behoorden namelijk 21 van de 64 stammen tot dit type. Na december 1960 vertoonden geen der patiënten meer dit type. Het betrekkelijk kort en relatief frequent aanwezig zijn in de patiëntenpopulatie laat deze beide typen kenmerken als epidemische typen. In het derde onderzoekjaar behoorden 37 van de 73 stammen van Streptococcus tot type 12 (50 %). In tegenstelling tot de typen 1 en 6 komt type 12 echter in de gehele onderzoeksperiode voor. In het eerste jaar behoorden reeds 9 (14 %) van de 62 stammen en in het tweede jaar zelfs 21 (28 %) van de 76 stammen tot dit type.



Figuur 6

In december 1959 kwamen de drie patiënten voor, die mogelijk een 'forme fruste' van acuut reuma hadden; bij hen werden respectievelijk streptococci type 1, type 1 en type 6 geïsoleerd. In februari 1960 werd de eerste patiënt gezien met acuut reuma volgens de gemodificeerde criteria van Jones; uit zijn keelwat werden streptococci type 6 gekweekt. Daarentegen werd in november 1961 uit de keelwat van de patiënt met acuut reuma type 2 geïsoleerd. Dit type was tot dat tijdstip in het geheel niet voorgekomen bij de patiënten met keelontsteking en kwam pas in de laatste onderzoekmaand éénmaal voor.

Slechts bij één van de twee patiënten, die — gedurende het derde onderzoekjaar — acute nefritis kregen, is bacteriologisch onderzoek verricht. Hierbij werden streptococci type 14 gekweekt. Dit in Nederland nefritogene type was reeds in het tweede onderzoekjaar regelmatig voorgekomen, toen 6 van de 72 getypeerde stammen (8 %) tot dit type behoorden. In deze periode werd evenwel geen patiënt met een subklinische of manifeste aanval van acute nefritis gezien.



Figuur 7

□ = aantal patiënten met betrokken type streptococcus in de keel.

De verdeling van de afzonderlijke serologische typen over drie jaar laat zien, dat streptococci typen 2, 3 en 4 pas gedurende het derde jaar voor het eerst geïsoleerd werden (fig. 7). De serologische typen 1, 6 en 22 kwamen daarentegen gedurende het derde jaar in het patiëntenmateriaal niet meer voor. Later zal blijken, dat ze nog wel gekweekt zijn uit de keelwatten van personen, die deel uitmaakten van de steekproef, welke in het derde jaar uit de bevolking werd getrokken. De relatieve frequentie van de andere serologische typen dan de typen 1, 6 en 12 is aanmerkelijk lager. Dit geldt ook, indien voor elk willekeurig type de frequentie berekend wordt ten opzichte van het totaal aantal stammen van *Streptococcus*, dat voorkwam in dezelfde periode als dit type. Zelfs voor die typen, die ogenschijnlijk vrij frequent voorkwamen, is dit het geval. Zo werden bijvoorbeeld van type 5 in de periode van september 1960 tot en met juli 1961 16 stammen gekweekt, terwijl het totale aantal stammen in deze periode gekweekt, 93 bedroeg. De relatieve frequentie van dit type was dus slechts 17 %. Op dezelfde wijze berekend bedroeg deze voor type 11 18 % en voor alle andere typen nog beduidend minder.

De procentuele verdeling van de serologische typen, die voorkwamen gedurende het derde jaar toont een afwijkend beeld ten opzichte van de procentuele verdeling van alle typen, die voorkwamen gedurende drie jaar (tabel 43). Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door de sterke toename van de stammen, behorend tot type 12. Dit type werd in het derde jaar significant vaker gekweekt dan in het tweede jaar ($P = 0,050-0,025$) en in het tweede jaar significant vaker dan in het eerste jaar ($P = 0,050-0,025$).

Tabel 28 *De procentuele verdeling van de serologische typen van streptococci bij patiënten over drie leeftijdsklassen*

streptococci	leeftijdsklassen			totaal aantal patiënten
	6—19	20—39	40 en ouder	
Type 1	40	23	37	29
Type 6	78	13	9	23
Type 12 (in 3e jaar)	53	35	12	37
Overige typen (incl. type 12 in 1e en 2e jaar)	59	34	7	122
<i>Totaal</i>	57	31	12	211
Personen in de praktijk- populatie	36	32	32	3.515

De verdeling van de serologische typen over de verschillende leeftijdsklassen

Om te vermijden, dat bij de verdeling van de afzonderlijke serologische typen over de leeftijdsklassen de getallen te klein zouden worden, is de populatie wederom in drie klassen verdeeld. Bij de verdeling van de verschillende typen over deze leeftijdsklassen, is nagegaan of de typen, die relatief frequent voorkwamen in bepaalde perioden, namelijk streptococci type 1, type 6 en type 12 (derde jaar), een afwijkend beeld vertoonden ten opzichte van de verdeling van de restgroep, en van het totale aantal serologische typen over de drie leeftijdsklassen (tabel 28).

Hierbij valt op, dat streptococci type 1 relatief frequent voorkwamen in de leeftijdsklasse van veertig jaar en ouder. Dit verschilt significant van de verdeling der overige typen over de leeftijdsklassen ($P = 0,050-0,025$). Streptococci type 6 daarentegen lijken in een relatief hoog percentage voor te komen in de jongste leeftijdsklasse, doch dit verschil is ten opzichte van de verdeling van alle andere serologische typen tezamen nog juist niet significant ($P = 0,10-0,05$). De verdeling van streptococci type 12, zoals deze in het derde jaar voorkwam, vertoont geen significant verschil met de verdeling van de overige typen over de drie leeftijdsklassen.

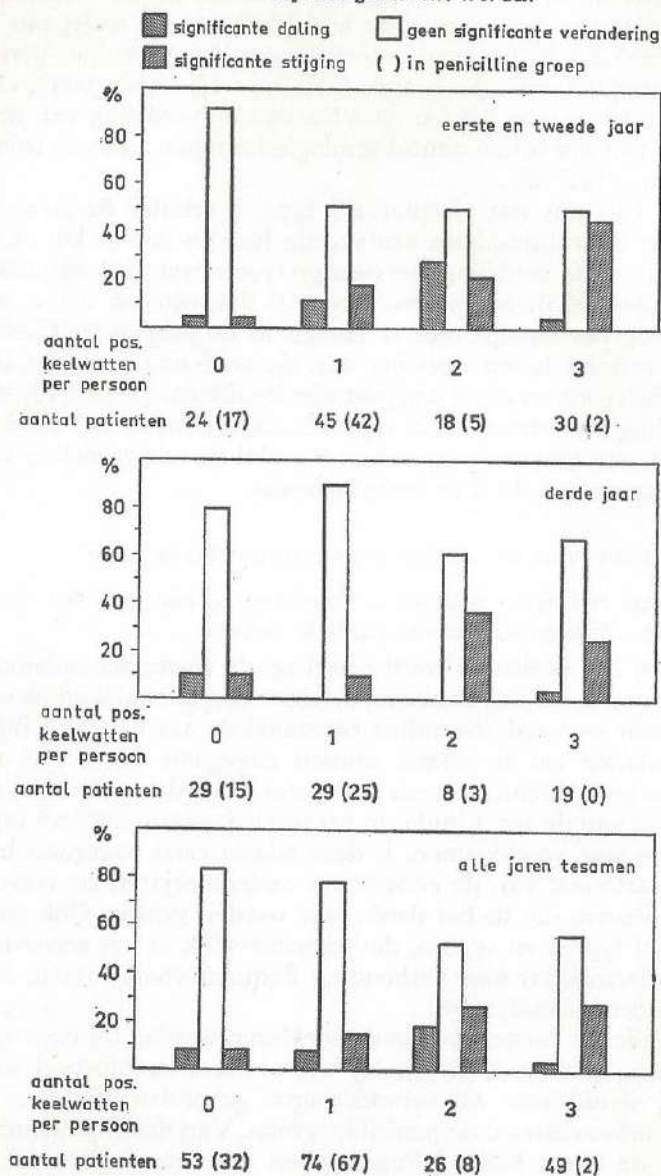
3. HET BELOOP VAN DE ANTISTREPTOLYSINE-O-TITER (AST)

Het voorkomen van significante AST-veranderingen bij alle patiënten met keelontsteking in relatie tot de bacteriologische bevindingen

Bij 202 van 342 patiënten werd zowel op de eerste behandelingsdag als bij de controles op de tiende en dertigste dag bacteriologisch onderzoek verricht en werd bovendien tweemaal de AST bepaald. Bij deze groep patiënten zal de relatie worden nagegaan tussen het aantal keelwatten per patiënt, waaruit streptococci werden gekweekt, en de verandering van de AST. Omdat in het derde jaar streptococci type 12 relatief frequent voorkwamen, is deze relatie eerst nagegaan bij het patiëntenmateriaal van de eerste twee onderzoekjaren en vervolgens bij de patiënten, die in het derde jaar werden gezien. Ook voor de streptococci type 1 en type 6, die respectievelijk in het eerste en het tweede onderzoekjaar naar verhouding frequent voorkwamen, zal dit nader worden geanalyseerd.

Gedurende de eerste twee onderzoekjaren werden bij twee van de vierentwintig patiënten (8 %), bij wie nimmer streptococci werden gekweekt, significante AST-veranderingen gevonden (fig. 8). Beide patiënten behoorden tot de penicillinegroep. Van de 45 patiënten, die alleen op de eerste behandelingsdag een positieve keelwatt hadden, vertoonden dertien (29 %) een significante AST-verandering. Van de patiënten, die ook bij het onderzoek op de tiende dag een positieve

De verdeling van de AST-veranderingen over patiënten onderverdeeld volgens het aantal malen dat streptococci bij hen gekweekt werden



Figuur 8

keelwat hadden werd bij negen (50 %) een significante AST-verandering gevonden. Van de dertig patiënten, bij wie driemaal streptococci werden gekweekt hadden vijftien (50 %) een significante verandering van de AST. In het derde jaar zijn deze percentages respectievelijk: 20, 10, 37 en 31. Bij de patiënten, die driemaal een positieve keelwat hadden, is dus het percentage patiënten met een significante AST-verandering bijna 20 lager dan gedurende de eerste twee jaren. Dit verschil is evenwel niet significant ($P = 0,80-0,70$). De invloed van de streptococci type 12 op deze percentages zal later afzonderlijk worden nagegaan.

Gedurende de totale onderzoeksperiode zijn de percentages in de vier categorieën respectievelijk: 16, 22, 46 en 43. Van de 202 patiënten, waarbij het bacteriologisch onderzoek en de AST-bepaling volledig was, hadden 57 patiënten (28 %) een significante AST-verandering.

Significante AST-verandering bij alle patiënten met keelontsteking, behorend tot de controlegroep

In de controlegroep werd bij 88 van de 131 patiënten, bij wie driemaal een bacteriologisch onderzoek werd verricht, ook de AST-bepaling gedaan bij beide controles. Het percentage significante veranderingen, dat in deze groep gevonden werd, had dus zeker geen invloed onderzonden van een penicilline therapie op de aanwezigheid van streptococci (tabel 29).

Van de 71 patiënten, bij wie streptococci werden geïsoleerd, hadden er een en dertig (44 %) een significante verandering van de AST, terwijl van zeventien patiënten, bij wie dit micro-organisme niet werd gekweekt, één patiënt een significante AST-verandering had.

Tabel 29 AST-veranderingen bij de patiënten uit de controlegroep

AST-verandering	STREPTOCOCCI			
	aanwezig		afwezig	
	aantal	%	aantal	%
Niet significant	40	56	16	94
Wel significant	31	44	1	6
<i>Totaal</i>	71	100	17	100

Het betrof een vrouw van 21 jaar, bij wie in 1954 tonsillectomie werd verricht. Op 14 december 1961 werd zij gezien in verband met keelklachten, die beantwoordden aan de criteria. Er was geen exsudaat en geen lymphadenitis colli; de maximum rectaal gemeten temperatuur op de eerste behandelingsdag was 37,9° C. Zij bleek tot de controlegroep te behoren en kreeg bismuththerapie. Op de tweede ziekte dag was de temperatuur reeds lager dan 37,6° C. Bij de controles op 30 december 1961 en 13 januari 1962 waren er geen klachten meer. Bij het bacteriologisch onderzoek werden bij deze controles geen pathogene micro-organismen gekweekt. De AST bedroeg bij de eerste controle 80 E en op 13 januari meer dan 2.560 E.

Significante AST-verandering bij patiënten uit de controlegroep, bij wie streptococci werden gekweekt

Het aantal patiënten uit de controlegroep, bij wie streptococci werden gekweekt en tweemaal de AST werd bepaald bedroeg 71. Deze groep patiënten biedt de mogelijkheid om na te gaan welk percentage significante

Tabel 30 Tot de controlegroep behorende patiënten van bepaalde leeftijd met een streptokokkenkeelontsteking en een significante AST-verandering

leeftijdsklassen	aantal patiënten met streptococci	patiënten met streptococci en significante AST-verandering	
		aantal	%
6—19	41	20	49
20—39	18	8	44
40 en ouder	12	3	25
Totaal	71	31	44

Tabel 31 Significante AST-verandering, bij patiënten uit de controlegroep, bij wie bepaalde serologische typen werden geïsoleerd

streptococci	aantal patiënten	significante AST-verloop	
		aantal	%
Type 1	11	4	36
Type 6	11	5	45
Type 12 (in 3e jaar)	13	1	8
Overige typen (incl. type 12 in 1e en 2e jaar)	36	21	57
Totaal	71	31	44

AST-veranderingen werd gevonden in de verschillende leeftijdsklassen en hoe de relatie is van bepaalde typen Streptococcus ten opzichte van verandering van de AST (tabellen 30 en 31). Hoewel het percentage patiënten, behorend tot de leeftijdsklasse van 40 jaar en ouder, dat een significante AST-verandering vertoonde, lager is dan het percentage, dat bij de overige leeftijdsklassen werd gevonden, is dit verschil niet significant ($P = 0,40-0,30$).

Indien men wederom de serologische typen, die relatief frequent voorkwamen namelijk streptococci type 1, type 6 en type 12 (gedurende het derde jaar) afzonderlijk beschouwt, dan vallen enige bijzonderheden op. Bij 36 % van de patiënten met streptococci type 1 werd een significante AST-verandering gevonden. Men zou evenwel bij een epidemisch type een percentage verwacht hebben, dat niet beneden het gemiddelde lag. Dit verschijnsel vindt niet zijn oorzaak in een te gering aantal patiënten met dit type, bij wie de AST is bepaald. Hoewel gedurende het eerste onderzoekjaar slechts bij 44 % deze bepaling tweemaal verricht werd, blijkt dit bij 24 (82 %) van de 29 patiënten met streptococci type 1 te zijn geschied. Deze hogere mate van volledigheid vindt waarschijnlijk zijn oorzaak in het feit, dat Streptococcus type 1 — in tegenstelling tot de overige serologische typen — in een relatief hoog percentage (60 %) voorkwam bij de leeftijdsklassen van 20 jaar en ouder. Juist deze oudere patiënten zouden meer bereid kunnen zijn tot deelname aan de hercontroles. Het relatief laag percentage significante AST-veranderingen is mogelijk het gevolg van de omstandigheid, dat 37 % van de patiënten met dit type tot de leeftijdsklasse van 40 jaar of ouder behoorde (tabel 28). Een significante AST-verandering werd ook gevonden bij 45 % van de patiënten, bij wie streptococci type 6 werden gekweekt. Van alle patiënten met dit type behoorde 78 % tot de leeftijdsklasse van 6 tot 19 jaar, de leeftijdsklasse, waarbij mogelijk de immuniteitsreacties intensiever zijn, dan bij personen van 40 jaar en ouder.

Van de dertien patiënten, bij wie gedurende het derde jaar streptococci type 12 werden geïsoleerd, had slechts één patiënt een significante AST-verandering (8 %). Dit percentage is significant lager dan het percentage bij de resterende typen gezamenlijk (inclusief type 1, type 6 en type 12 in het eerste en tweede onderzoekjaar) ($P = 0,025-0,010$). Nadere analyse van de AST-veranderingen bij patiënten met streptococci type 12 toont evenwel aan, dat gedurende de eerste twee jaren vergeleken met het derde jaar relatief meer significante AST-veranderingen voorkwamen, doch dat dit verschil juist niet significant is, hoewel in de eerste twee jaar vijf van de elf patiënten (45 %) een significante AST-verandering vertoonden ($P = 0,10-0,05$). Indien de AST-veranderingen bij patiënten met streptococci type 12 gedurende de totale onderzoeksperiode vergeleken worden met de

AST-veranderingen bij patiënten met andere typen, komt bij de patiënten met streptococci type 12 een significant kleiner aantal AST-veranderingen voor, namelijk bij 6 (25 %) op de 24 patiënten ($P = 0,050-0,025$).

De symptomatologie bij de 71 patiënten uit de controlegroep met een streptokokkenkeelontsteking, bij wie de AST werd bepaald

Het voorkomen van bepaalde syndromen bij patiënten met en bij patiënten zonder significante AST-verandering wordt weergegeven in tabel 32. Het blijkt, dat er tussen beide groepen verschillen bestaan in het voorkomen van de syndromen, die in dit onderzoek zijn nagegaan. Bij de patiënten met een significante AST-verandering komen deze syndromen — tegen de mogelijke verwachting in — minder frequent voor. Deze verschillen kunnen evenwel, blijkens de toetsing, op het toeval berusten.

4. PATIËNTEN, DIE GEDURENDE DE ONDERZOEKPERIODE TWEEMAAL EEN KEELONTSTEKING HADDEN, WAARBIJ HETZELFDE TYPE VAN STREPTOCOCCUS WERD GEKWEEST

Gedurende de totale onderzoeksperiode hadden dertig patiënten meerdere malen een keelontsteking. Twee en twintig patiënten hadden tweemaal deze infectieziekte, vijf patiënten driemaal, twee patiënten

Tabel 32 *Verdeling van de AST-veranderingen over patiënten met streptokokkenkeelontsteking onderverdeeld volgens de syndromen*

	AST-VERANDERING				P
<i>syndroom</i>	<i>significant</i>		<i>niet significant</i>		
slikpijn, rode pharynx en	aantal	%	aantal	%	
Exsudaat					
positief	18	37	31	63	0,20—0,10
negatief	13	59	9	41	
Adenitis					
positief	24	41	34	59	0,40—0,30
negatief	7	54	6	46	
Exsudaat en adenitis					
positief	15	38	25	62	0,30—0,20
negatief	16	52	15	48	
<i>Totaal</i>	31	44	40	56	

Tabel 33 *Overzicht van de patiënten, die in de onderzoeksperiode tweemaal een keelontsteking hebben doorgemaakt, waarbij hetzelfde type streptococci werd gekweekt*

patiënt	keelontsteking	therapie	streptococci			AST		interval tussen de keelontstekingen
			1e	2e	3e	2e	3e	
A man 16 jaar	eerste	benz. penicilline-G	gr. A t. 12	geen	geen	110 E	110 E	156 dagen
	tweede	benz. penicilline-G	gr. A t. 12	geen	geen	n.b.*	2.400 E	
B vrouw 37 jaar	eerste	5 d. sulfonamide	gr. A t. 12	gr. A t. 12	geen	200 E	300 E	684 dagen
	tweede	5 d. sulfonamide	gr. A t. 12	geen	geen	200 E	200 E	
C vrouw 6 jaar	eerste	benz. penicilline-G	gr. A t. 28	geen	geen	n.b.	n.b.	750 dagen
	tweede	6 d. penicilline-V	gr. A t. 28	gr. A t. 28	gr. A t. 28	n.b.	n.b.	

* n.b. = niet bepaald.

viermaal en één patiënt vijfmaal. Dertien van hen hadden meerdere malen een streptokokkenkeelontsteking, terwijl bij drie patiënten tweemaal hetzelfde type van Streptococcus werd geïsoleerd (tabel 33).

Patiënt A werd beide keren behandeld met benzathine penicilline-G voor een keelontsteking, waarbij streptococci type 12 werden geïsoleerd. Na de eerste maal trad er geen AST-verandering op, terwijl na de tweede keelontsteking de AST 2.400 E bedroeg.

Bij patiënt B, die beide malen met sulfonamidetherapie werd behandeld, waren eveneens streptococci type 12 gekweekt. Na geen van beide keelontstekingen werd een significante AST-verandering gevonden.

Bij patiënt C werden tweemaal streptococci type 28 geïsoleerd. Zij kreeg de eerste maal benzathine penicilline-G. Dit zesjarig meisje was evenwel uitermate angstig voor 'prikken', zodat géén AST werd bepaald en bij de tweede keelontsteking, welke zich ongeveer twee jaar later voordeed, werd dan ook penicilline in orale vorm voorgeschreven, toen ze wederom tot deze therapiegroep bleek te behoren.

C. DE GEZINSEPIDEMIOLOGIE

Het aantal gevallen van keelontsteking, het aantal patiënten en de gezinspopulatie

Bij de bespreking van de gezinsepideemiologie zijn elf patiënten buiten beschouwing gebleven. Het waren leerlingen van een landbouwschool, die — van elders afkomstig — slechts gedurende de wintermaanden deze school bezochten en dan ter plaatse waren ondergebracht in gezinnen. De mate, waarin zij contact met deze gezinnen hadden was wisselend, terwijl zij tijdens de weekeinden veelal weer in het ouderlijk huis verbleven. Deze elf patiënten hadden allen éénmaal een keelontsteking, terwijl bij zeven van hen streptococci werden geïsoleerd. Door deze beperking resteren 331 gevallen. Hiervan kwamen er 204 (61 %) voor bij 162 patiënten, behorend tot 72 gezinnen, terwijl de overige 127 gevallen voorkwamen bij 127 patiënten, ieder behorend tot een afzonderlijk gezin. Het totale aantal gezinnen, behorend tot de praktijkpopulatie op 31 december 1960 bedroeg 881, omvattende 4.012 personen, inclusief de leeftijdsklasse 0 tot 6 jaar.

Het verband tussen de gezinsgrootte en het voorkomen van keelontsteking

Op grond van de gezinsgrootte is de kans, dat er in gezinnen geïnfecteerde personen voorkomen, groter naarmate het gezin uit meer personen bestaat. Aannemend, dat een persoon ongeacht de grootte van het gezin waartoe hij behoort, eenzelfde infectiekans heeft, is het te verwachten aantal geïnfecteerde gezinnen van bepaalde grootte hieruit te berekenen (tabel 34). Het verwachte aantal geïnfecteerde gezinnen werd berekend uit het aantal geïnfecteerde personen, ongeacht of zij één-

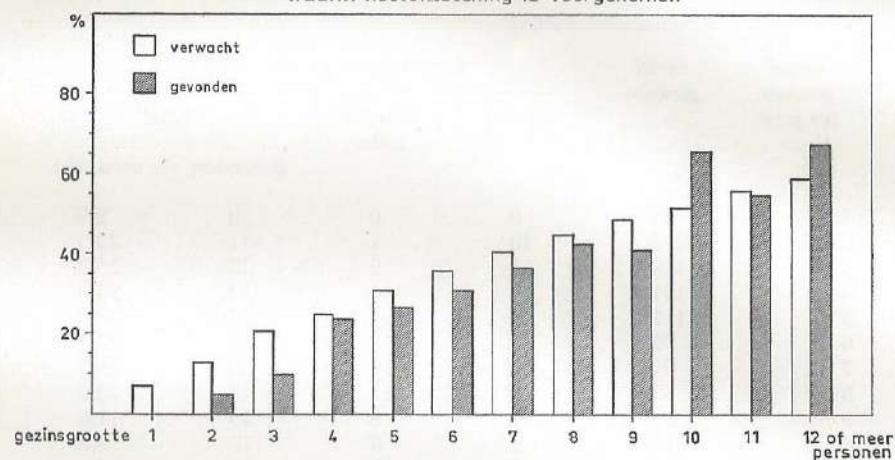
Tabel 34 Aantal gezinnen van bepaalde grootte, waarin één of meerdere malen keelontsteking is voorgekomen

aantal personen per gezin	aantal gezinnen	GEZINNEN MET KEELONTSTEKING			
		eenmaal	meerdere malen	totaal	
				gevonden	verwacht
1	40	0	0	0	2,9
2	205	10	1	11	28,5
3	126	11	2	13	25,3
4	131	27	5	32	33,9
5	117	25	7	32	36,5
6	79	12	13	25	28,5
7	62	12	11	23	25,2
8	42	7	11	18	18,9
9	24	4	6	10	11,8
10	18	4	8	12	9,5
11	18	7	3	10	10,1
12 en meer	19	8	5	13	11,2
Totaal	881	127	72	199	242,3

Tabel 35 Aantal personen, die één of meerdere malen een keelontsteking hadden, in gezinnen van bepaalde grootte

aantal personen per gezin	aantal personen	PERSONEN MET KEELONTSTEKING			
		eenmaal	meerdere malen	totaal	
				aantal	%
1	40	0	0	0	0
2	410	12	0	12	2,9
3	378	15	0	15	3,9
4	524	35	2	37	7,0
5	585	29	5	34	5,8
6	474	36	5	41	8,6
7	434	34	5	39	8,9
8	336	24	6	30	8,9
9	216	19	0	19	8,8
10	180	26	3	29	16,1
11	198	12	2	14	7,0
12 en meer	237	17	2	19	8,0
Totaal	4.012	259	30	289	7,2

Verwachte en gevonden percentages van gezinnen, waarin keelontsteking is voorgekomen



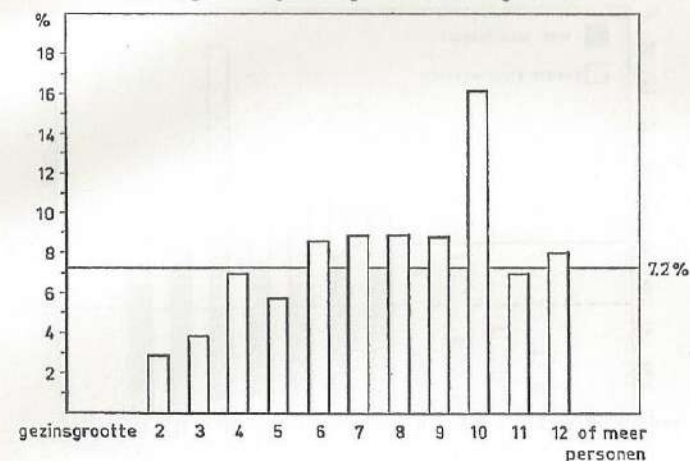
Figuur 9

of meerdere malen een keelontsteking hadden. Dit aantal geïnfecteerde personen bedroeg 289, dit is 7,2 % van de totale populatie (tabel 35). Het blijkt, dat het verwachte aantal gezinnen, waarin keelontsteking had kunnen voorkomen (242,3), significant afwijkt van de in dit onderzoek gevonden aantal (199) ($P = 0,025-0,010$). In fig. 9 is weergegeven hoe hoog de verwachte en de gevonden percentages waren van de gezinnen van bepaalde grootte, waaruit patiënten zijn voortgekomen. Het verschil tussen het gevonden en het verwachte aantal gezinnen met keelontsteking wijst op een ophoping van patiënten in bepaalde gezinnen.

Deze 'gezinsfactor' komt duidelijker tot uiting, indien wordt nagegaan, hoe groot het aantal personen in gezinnen van bepaalde grootte was, dat één of meerdere malen een keelontsteking doormaakte (tabel 35). Indien de grootte van het gezin geen rol zou spelen, dan zou het percentage personen, dat één of meerdere malen een keelontsteking doormaakte 7,2 moeten zijn, ongeacht de grootte van het gezin, waartoe deze patiënten behoorden. In gezinnen kleiner dan zes personen bedroeg dit percentage gemiddeld 5,0; in de gezinnen van zes en meer personen daarentegen 9,2. De percentages voor de afzonderlijke gezinsgrootte zijn in fig. 10 weergegeven.

Zoals vermeld hadden 259 patiënten eenmaal een keelontsteking en de overige 30 patiënten tezamen 72 maal. In tabel 36 zijn alle gevallen van keelontsteking verdeeld over de gezinnen van bepaalde grootte en is tevens vermeld, bij welk aantal hiervan streptococci werden geïsoleerd. De percentages van alle gevallen van keelontsteking en van

Verdeling van de patienten die één of meer malen een keelontsteking hebben gehad volgens de grootte van hun gezinnen

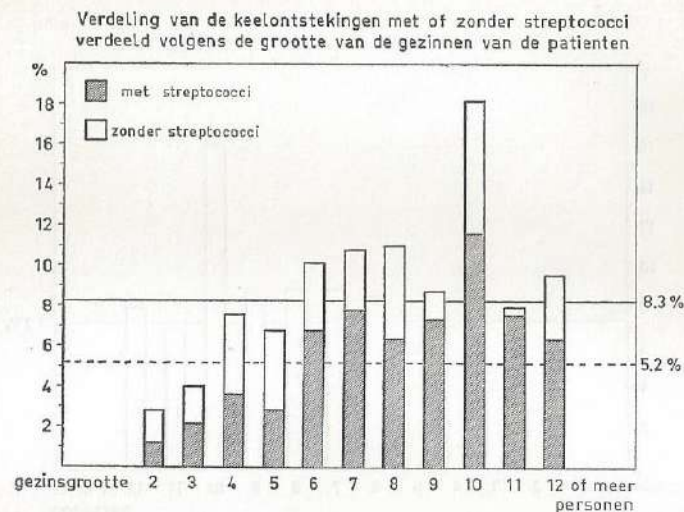


Figuur 10

Tabel 36 Aantal en percentage van alle gevallen van keelontsteking en van streptokokkenkeelontsteking in gezinnen van bepaalde grootte

aantal personen per gezin	aantal personen	alle gevallen van keelontsteking		streptokokken- keelontsteking		
		aantal	% t.o.v. kolom I	aantal	% t.o.v. kolom I	% t.o.v. * kolom II
	I	II	III	IV	V	VI
1	40	0	0	0	0	0
2	410	12	2,9	5	1,2	42
3	378	15	4,0	8	2,1	53
4	524	40	7,6	19	3,6	48
5	585	40	6,8	17	2,9	43
6	474	49	10,3	32	6,8	65
7	434	47	10,8	34	7,8	72
8	336	37	11,0	22	6,5	59
9	216	19	8,8	16	7,4	84
10	180	33	18,3	21	11,7	64
11	198	16	8,1	15	7,6	94
12 en meer	237	23	9,7	15	6,3	65
Totaal	4.012	331	8,3	204	5,2	61,6

* Rangcorrelatietoets van Kendall: $S + 34$; $N = 11$; $P < 0,005$.



Figuur 11

streptokokkenkeelontsteking, zoals deze in de afzonderlijke gezinsgroepen voorkwamen zijn weergegeven in fig. 11. Het gemiddelde percentage van alle gevallen van keelontsteking bedroeg 8,3. De percentages, zoals deze voorkwamen in de gezinnen met minder dan zes personen liggen beneden dit gemiddelde, terwijl — met uitzondering van de gezinsgroep van elf personen — deze percentages bij de grotere gezinnen erboven liggen. Het gemiddeld percentage van infecties, waarbij streptococci werden gekweekt, bedroeg 5,2. Ook hier liggen de percentages, zoals deze gevonden werden bij de gezinsgroepen van minder dan zes personen, beneden dit gemiddelde, terwijl deze percentages bij de grotere gezinnen eveneens hoger zijn.

In tabel 36 is tevens opgenomen, bij welk percentage van de gevallen van keelontsteking streptococci werden geïsoleerd in gezinnen van bepaalde grootte. Volgens de rangcorrelatietoets van Kendall is er, naar gelang de gezinsgrootte toeneemt, een significante toename van keelontstekingen, waarbij streptococci werden geïsoleerd, ten opzichte van alle gevallen van keelontsteking ($P < 0,005$).

De gezinsgrootte blijkt dus ook een rol te spelen bij het vóórkomen van streptokokkenkeelontstekingen.

Mogelijke oorzaken van de toename van de infectiekans bij de grotere gezinnen
Vooreerst zal de leeftijdsopbouw van de gezinnen van belang zijn voor de frequentie van keelontsteking, omdat — zoals reeds werd vastgesteld (tabel 24) — de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar een relatieve overmaat aan patiënten vertoonde. De leeftijdsopbouw van de ge-

zinnen per 31 december 1960 is niet nagegaan. Wel was geregistreerd tot welke gezinnen schoolgaande kinderen behoorden, waarbij die kinderen als schoolgaand werden beschouwd, die behoorden tot de leeftijdsklasse van 4 tot 14 jaar.

In tabel 37 zijn de percentages van gezinnen weergegeven, waarin deze leeftijdsklasse was vertegenwoordigd. Het blijkt dan ook, dat in

Tabel 37 *Het percentage gezinnen van bepaalde grootte:*

- waarin schoolgaande kinderen
- waarvan het gezinshoofd was aangesloten bij een ziekenfonds
- waarvan één of meer leden een hoge medische consumptie hadden

aantal personen per gezin	aantal gezinnen	met schoolgaande kinderen		aangesloten bij een ziekenfonds		met hoge medische consumptie	
		aantal	%	aantal	%	aantal	%
1—2	245	3	1,3	164	66,9	31	12,7
3—4	257	51	19,4	119	77,4	27	10,5
5—6	196	140	71,4	129	65,8	18	9,2
7—8	104	86	82,6	77	74,0	13	12,5
9 en meer	79	77	97,5	55	69,6	4	5,0
<i>Totaal</i>	881	357	40,5	624	70,8	93	10,6

Tabel 38 *De relatie tussen het voorkomen van keelontsteking en de aanwezigheid van schoolgaande kinderen in het gezin, de welstandsgrens en de medische consumptie*

	totale aantal gezinnen	met keelontsteking	
		aantal	%
Schoolgaande kinderen			
met	357	144	40
zonder	524	55	10
Aangesloten bij een ziekenfonds			
wel	624	152	24
niet	257	47	18
Medische consumptie			
hoog	93	22	23
niet hoog	788	177	22

Tabel 39 *Gezinnen met en zonder schoolgaande kinderen, waarin al dan niet keelontsteking voorkwam*

aantal personen per gezin	aantal gezinnen	met schoolgaande kinderen en keelontsteking		zonder schoolgaande kinderen en keelontsteking	
		wel	geen	wel	geen
1	40	0	0	0	40
2	205	2	1	9	193
3	126	2	6	11	107
4	131	19	24	13	75
5	117	21	57	11	28
6	79	20	42	5	12
7	62	21	30	2	9
8	42	15	20	3	4
9	24	9	13	1	1
10	18	12	6	0	0
11	18	10	8	0	0
12 en meer	19	13	6	0	0
<i>Totaal</i>	881	144	213	55	469

deze gezinnen procentueel meer keelontsteking is voorgekomen, dan in de gezinnen zonder schoolgaande kinderen (tabel 38). In de leeftijdsklasse van 6 tot 15 jaar (tabel 24) kwam 35,4 % van alle gevallen van keelontsteking voor, terwijl deze groep 24,7 % van de populatie omvatte. In tabel 39 is vermeld, hoe groot het aantal gezinnen was, waarin al of niet keelontsteking is voorgekomen in de categorieën met en zonder schoolgaande kinderen. Van de 262 gezinnen met zes of meer kinderen komen er slechts 37 (14,2 %) voor in de categorie zonder schoolgaande kinderen. Anderzijds is het moeilijk te peilen, in welke mate het bezoeken van een school ervoor verantwoordelijk is, dat juist bij de leeftijdsklasse, die schoolgaand is, een overmaat aan gevallen van keelontsteking werd gevonden.

Een verband tussen de mate van welstand en de frequentie van keelontsteking kon niet worden aangetoond. In tabel 37 is aangegeven, welk percentage van gezinnen van bepaalde grootte aangesloten was bij een ziekenfonds. Deze percentages waren vrij constant. Ook de percentages van gezinnen, waarin keelontsteking voorkwam, zoals deze werden gevonden in de categorieën die wel en niet zijn aangesloten bij een ziekenfonds, tonen geen grote verschillen; deze bedragen respectievelijk 24 en 18 (tabel 38).

Men zou tenslotte kunnen stellen, dat juist de grotere gezinnen frequenter een beroep op de huisarts zouden kunnen doen, waardoor uit

deze gezinnen ook de lichtere gevallen van keelontsteking in het onderzoek zijn opgenomen. Daarom is nagegaan of inderdaad de 'medische consumptie' toenam met de gezinsgrootte. De medische consumptie werd als 'hoog' gekwalificeerd, indien een gezin gedurende tenminste de helft van de onderzoeksperiode maandelijks werd bezocht. Eveneens uit tabel 37 blijkt, dat het percentage gezinnen met een hoge medische consumptie veeleer een dalende tendens toont, naarmate de gezinsgrootte toeneemt. Bovendien blijkt, dat het percentage gezinnen, waarin keelontsteking voorkwam, voor de categorieën met 'hoge' en met 'niet-hoge' medische consumptie gelijk is, en wel respectievelijk 23 en 22 (tabel 38).

Resumerend kan men stellen, dat het moeilijk te analyseren is, in welke mate elk der factoren: leeftijdsopbouw, schoolbezoek of gezinsgrootte, van belang is voor het fenomeen, dat de frequentie van de keelontsteking, waarbij al dan niet streptococci werden geïsoleerd, toeneemt met de gezinsgrootte.

D. DE RESULTATEN UIT DE STEEKPROEF

De organisatie van de steekproef, de mate van selectie en de methoden van onderzoek werden beschreven op blz. 28 en 29.

DE VERDELING VAN PERSONEN, BIJ WIE STREPTOCOCCI WERDEN GEKWEET NAAR LEEFTIJD EN GESLACHT

Daar het tweede onderzoek van de personen uit de steekproef het meest volledig was, worden de resultaten hiervan geanalyseerd. De verdeling naar leeftijd, toont een sterke daling van het percentage personen, bij wie streptococci werden gekweekt, in de leeftijdsklasse van 20 jaar en ouder (tabel 40). Bij de patiënten met streptokokken-keelontsteking trad deze daling na het vijftigste levensjaar op (tabel 24).

Zowel in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar, als in die van 20 tot 40 jaar werden bij de mannen significant vaker streptococci geïsoleerd dan bij de vrouwen. Het patroon van de verdeling der gevonden streptococci over de leeftijdsklassen bij de mannen verschilt niet significant van het verdelingspatroon bij de vrouwen ($P = 0,60-0,50$; tabel 41).

DE INVLOED VAN TONSILLECTOMIE OP HET VOORKOMEN VAN STREPTOCOCCI

Het percentage personen uit de steekproef, bij wie streptococci werden gekweekt, wordt beïnvloed door een eventuele tonsillectomie in het verleden (tabel 42). Van de personen, bij wie geen tonsillectomie was verricht, had 24,3 % een positieve cultuur op streptococci bij tenminste een van de drie onderzoeken van de steekproef, terwijl van degenen, bij wie deze ingreep wel plaats had gevonden, slechts 15,4 %

een positieve kweek had. Dit verschil is significant ($P = 0,050-0,025$). Hierbij dient vermeld te worden, dat 100 personen, van wie geen duidelijk antwoord op dit anamnestic gegeven was te verkrijgen, niet in de tabel zijn opgenomen.

Van 111 van de 113 patiënten uit het derde onderzoekjaar was

Tabel 40 *De verdeling van de praktijkpopulatie, de steekproef en de personen hierin, bij wie streptococci werden gekweekt (tweede steekproef-onderzoek)*

leeftijdsklassen	praktijkpopulatie		steekproef		personen uit de steekproef, bij wie streptococci werden gekweekt	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
6—9 jaar	400	10,2	75	11,7	26	33
10—14 jaar	514	13,1	111	17,3	24	21
15—19 jaar	485	12,3	104	16,2	19	17
20—29 jaar	699	17,8	94	14,6	5	5
30—39 jaar	555	14,4	98	15,3	6	6
40—49 jaar	419	10,7	53	8,3	3	5
50—59 jaar	376	9,6	49	7,6	2	4
60 jaar en ouder	468	11,9	58	9,0	3	5
<i>Totaal</i>	3.916	100,0	642	100,0	88*	13,7*

* Gecorrigeerd voor verschil in leeftijds- en geslachtsopbouw tussen praktijkpopulatie en steekproef wordt dit 77,5 personen en 12,1 %.

Tabel 41 *De verdeling van de personen met streptococci over leeftijd en geslacht (tweede steekproef-onderzoek)*

leeftijdsklassen	MANNEN			VROUWEN			P
	totale	met streptococci		totale	met streptococci		
	aantal	aantal	%	aantal	aantal	%	
6—19 jaar	129	39	30	161	30	18	0,050—0,025
20—39 jaar	88	10	11	104	1	1	0,010—0,005
40 jaar en ouder	75	3	4	85	5	6	0,25
<i>Totaal</i>	292	52	17	350	36	10	0,010—0,005
In de populatie	2.008			1.908			

Tabel 42 *Verdeling van de streptococci over personen bij wie wel of niet tonsillectomie werd verricht (drie steekproef-onderzoeken tesamen)*

	totale aantal	TONSILLECTOMIE VERRICHT			
		wel		niet	
patiënten in het derde onderzoekjaar		aantal	%	aantal	%
met streptococci	71	6	40	65	68
zonder streptococci	40	9	60	31	32
<i>Totaal</i>	111	15	100	96	100
<i>personen uit de steekproef</i>					
met streptococci	121	19	15	102	24
zonder streptococci	421	104	85	317	76
<i>Totaal</i>	542	123	100	419	100

bekend of er al dan niet tonsillectomie was verricht. In de groep patiënten, bij wie wel tonsillectomie was verricht, werden bij 40 % streptococci gekweekt en in de groep, bij wie géén tonsillectomie plaats vond, bij 68 %. Dit verschil is net niet significant ($P = 0,10-0,05$).

DE PROCENTUELE VERDELING VAN DE SEROLOGISCHE TYPEN VAN STREPTOCOCCUS, VOORKOMEND IN DE STEEKPROEF

Vergelijkt men de procentuele verdeling van de serologische typen, die gekweekt werden bij personen tijdens het tweede onderzoek van de steekproef, met de verdeling van de typen, die bij patiënten met keelontsteking zijn geïsoleerd, dan vallen enige bijzonderheden op (tabel 43). Streptococci type 1 en type 6, die gedurende het derde onderzoekjaar bij patiënten niet meer gekweekt werden, kwamen wel voor bij personen uit de steekproef, een onderzoek dat juist midden in dit derde jaar viel. De serologische typen 4 en 13, die in het derde jaar relatief frequenter voorkwamen dan in de voorafgaande jaren, werden daarentegen niet geïsoleerd bij personen uit de steekproef. Opvallend is ook, dat de relatieve frequentie van streptococci type 12, zoals deze in het derde onderzoekjaar was gevonden bij de patiënten, eveneens hoog was bij de personen in de steekproef.

DE ANTISTREPTOLYSINE-O-TITER BIJ PERSONEN UIT DE STEEKPROEF

Bij 445 deelnemers aan de steekproef werd driemaal een bacteriologisch onderzoek verricht en tweemaal de AST bepaald, terwijl bij hen

Tenslotte bleek, dat bij 14 (12 %) van de 120 personen met een positieve kweek een significante AST-verandering werd gevonden.

Tabel 43 *Procentuele verdeling van de verschillende typen van Streptococcus, geïsoleerd bij patiënten en bij personen uit de steekproef*

<i>typen</i>	<i>patiënten (drie jaren)</i>	<i>patiënten (derde jaar)</i>	<i>personen uit steekproef</i>
1	13,7	0,0	4,5
2	0,5	1,4	0,9
3	1,4	4,1	4,5
4	0,9	2,7	0,0
5	7,6	5,5	4,5
6	10,9	0,0	7,2
8	2,4	1,4	2,7
9	2,4	4,1	2,7
11	10,4	17,8	8,1
12	31,8	50,7	49,5
13	0,9	2,7	0,0
14	4,7	4,1	1,8
19	0,0	0,0	0,9
22	2,4	0,0	0,9
28	4,3	2,7	2,7
niet typeerbaar	5,7	2,8	9,0
<i>Totale aantal</i>	211	73	88

Tabel 44 *Het voorkomen van significante AST-veranderingen bij personen uit de steekproef, verdeeld naar keelklachten en aanwezigheid van streptococci*

	MET STREPTOCOCCI						ZONDER STREPTOCOCCI					
	totale aantal personen			met significante AST- verandering			met significante AST- verandering					
	aantal	% t.o.v. kolom I		aantal	% t.o.v. kolom II		aantal	% t.o.v. kolom I		aantal	% t.o.v. kolom VI	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX			
	111	20	18	3	15	91	82	12	13			
	334	100	30	11	11	234	70	21	9			
	<u>445</u>	<u>120</u>	<u>27</u>	<u>14</u>	<u>12</u>	<u>325</u>	<u>73</u>	<u>33</u>	<u>10</u>			
	Totaal											

terwijl dit bij 33 (10 %) van de 325 personen met een negatieve kweek het geval was. In beide groepen komt dus praktisch een even hoog percentage significante AST-veranderingen voor ($P = 0,70-0,60$).

In de steekproef kwamen 14 personen voor met een positieve cultuur van streptococci en een significante AST-verandering op de 445 deelnemers, waarvan de bacteriologische en serologische gegevens bekend waren. De praktijkpopulatie omvatte in de steekproefperiode 3916 personen. Indien de 445 personen representatief zouden zijn voor de praktijkpopulatie (zie blz. 29), dan zouden in die populatie gedurende de steekproefperiode 123 personen een positieve kweek en een significant AST-verloop moeten hebben gehad. In de steekproefperiode werden 17 patiënten met een streptokokkenkeelontsteking gezien. Indien geen van deze patiënten penicilline zou hebben gehad, dan zou waarschijnlijk — evenals de patiënten met een streptokokkeninfectie in de controlegroep — ook 44 %, dus 8 patiënten, een significant AST-verloop hebben gehad. Dit zou betekenen, dat slechts 6 % van de streptokokkenkeelontstekingen werd gezien.

Het is bekend, dat ondanks zorgvuldige isolatietechnieken, bij ongeveer 20 % van de streptokokkeninfecties, dit micro-organisme niet wordt gekweekt. Eveneens is bekend, dat, indien behalve de AST ook de titer van andere antilichamen wordt bepaald, het aantal 'bewezen' streptokokkeninfecties ruim 20 % hoger wordt. Op deze beide facetten zal in het volgende hoofdstuk worden teruggekomen.

Uitgaande van deze beide feiten, zou het aantal in dit driejarig onderzoek gevonden streptokokkenkeelontstekingen (211) eveneens ruim 20 % hoger moeten zijn (264). Het aantal 'bewezen' streptokokkeninfecties, zou dan niet 44 % doch ongeveer 55 % hiervan moeten bedragen, namelijk 140. Aannemend, dat inderdaad slechts 6 % door de arts gezien wordt, zouden ongeveer 2200 'bewezen' streptokokkenkeelontstekingen gemist zijn. Hiertoe zouden dan de drie patiënten met een eerste aanval van acuut reuma hebben behoord, hetgeen zou betekenen, dat de frequentie van deze complicatie 0,1 % zou bedragen. Ook hierop zal in het volgende hoofdstuk nader worden teruggekomen.

HOOFDSTUK IV

BESCHOUWINGEN

Gedurende drie jaren werd in een huisartspraktijk een onderzoek verricht bij patiënten met keelontsteking, teneinde feitenmateriaal te verzamelen op grond waarvan mogelijk een oordeel gevormd zou kunnen worden omtrent een eventuele noodzaak van penicilline-therapie bij deze aandoening.

Dit vraagstuk was in het laatste decennium actueel geworden, toen van gezaghebbende zijde, namelijk het COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS (1955), het vrij stringente advies was gegeven om ziekten, veroorzaakt door streptococci op adequate wijze met antibiotica te behandelen, zulks ter voorkoming van de late niet purulente complicaties: acuut reuma en acute glomerulonefritis.

Een recent retrospectief onderzoek over 110 kinderen, die in een kliniek waren opgenomen met een eerste aanval van acuut reuma, accentueert het probleem (Grossman e.a. 1963). Van deze kinderen had 13 % in het geheel geen klachten gehad, die op een voorafgaande infectie zouden kunnen wijzen. Ongeveer 60 % had keelklachten in de anamnese en ruim 25 % 'andere symptomen', namelijk cervicale adenitis, otitis media of coryza. Van deze 110 kinderen was 56 % door een arts gezien, terwijl slechts 9 % adequate therapie kreeg. Deze bevindingen, die overigens de bevestiging waren van een identiek onderzoek in 1961 (Czoniczner e.a.), werden dermate belangrijk geacht, dat de publicatie werd begeleid door een redactioneel artikel, waarin de conclusies van de schrijvers werden onderstreept. Deze zijn als volgt samen te vatten: De gezondheidsorganisaties dienen de ouders te wijzen op de gevaren van de — ook lichtere — infecties van de bovenste luchtwegen en op de noodzaak zich hiermede tot een arts te wenden, opdat deze door middel van een bacteriologisch onderzoek een zo groot mogelijk aantal streptokokkeninfecties zou kunnen opsporen en adequaat behandelen. In 'The British Medical Journal' werd eveneens door een redactioneel artikel de aandacht gevestigd op deze publicatie (1963).

Het genoemde retrospectieve onderzoek roept evenals dat van Czoniczner e.a. (1961) enkele vragen op, waarop in deze artikelen zelf niet is ingegaan en waarop het antwoord mogelijk niet meer te geven zal zijn. Zo blijft de vraag open, hoe groot het aantal kinderen was in

het areaal, waaruit de patiënten met acuut reuma voortkwamen. Onvermeld bleef ook, hoeveel kinderen in datzelfde areaal gedurende dezelfde periode keelklachten hadden of klachten zoals voorkomend bij de patiënten met 'andere symptomen' zonder dat een aanval van acuut reuma of acute nefritis volgde. Hoe kan de arts de infecties door streptococci het best herkennen en wat is de waarde van de klinische gegevens en van de laboratoriumonderzoekingen, welke hem ten dienste staan? Want hierin schuilt in wezen het probleem. Als het bovenvermeld therapie-advies juist is, hoe bereikt de arts dan zoveel mogelijk van deze patiënten zonder teveel onnodig werk te verrichten. Hij zal zich daarbij allereerst dienen af te vragen, in welke sector van het morbiditeitspatroon de streptokokkeninfecties het meest frequent te verwachten zijn, zodat hij daaraan zijn grootste aandacht zal kunnen wijden.

Streptococci kunnen de oorzaak zijn van verschillende ziekten. Het percentage, waarin ze gevonden worden bij respiratoire aandoeningen, is betrekkelijk gering te noemen. Onderzoekingen betreffende het morbiditeitspatroon bij een aantal gezinnen in Cleveland (U.S.A.), hebben aangetoond, dat van alle waargenomen infectieziekten 66 % van respiratoire aard was, doch dat minder dan 3 % hiervan veroorzaakt werd door streptococci (Badger e.a. 1953). Miller e.a. (1958) vonden bij 12,6 % van de 603 kinderen met respiratoire aandoeningen in de leeftijdsklasse van 4 tot 17 jaar streptococci in de luchtwegen. Brimblecombe e.a. (1958) vonden in gezinnen bij 12,9 % van gezinsleden met een verkoudheid, gecombineerd met keelklachten, streptococci in culturen van de keel- en/of neuswat. Het is bekend, dat bij 75 tot 80 % van de patiënten met een klassieke roodvonk dit micro-organisme uit de keel wordt gekweekt. Hoe hoog dit percentage is bij 'forme fruste' gevallen van roodvonk in Nederland is niet bekend.

Van alle streptokokkeninfecties wordt bijna 75 % gevonden bij keelontsteking, zodat bij deze ziekte het therapieprobleem het meest actueel is (Breese 1953). Het eigen onderzoek heeft zich daarom tot deze laatste groep beperkt. Hierbij werd keelontsteking gedefinieerd als een ontsteking, die uitsluitend beperkt was tot het lymfoïde weefsel, behorend tot de ring van Waldeyer, en gepaard ging met slikpijn. Van de patiënten, die aan deze criteria voldeden, had 69,9 % een positieve cultuur op bèta-haemolytische streptococci, terwijl de stam bij 61,7 % der gevallen tot groep A behoorde (tabel 13). Deze percentages komen overeen met die, welke bij andere onderzoekingen zijn gevonden, en wel voornamelijk bij die, welke zich beperkten tot een keelontsteking en werden verricht in de algemene bevolking (Landsman e.a. 1951, Chapple e.a. 1956 en Sràmek 1960) (tabel 45). Uit de tabel blijkt, dat ongeveer hetzelfde percentage werd gevonden door Holmes e.a. (1958). Hoewel hun onderzoek plaats vond in een

Tabel 45 Overzicht van de literatuur over het voorkomen van keelontsteking

<i>literatuur</i>	<i>diagnostische criteria</i>	<i>patiënten</i> leeftijd aantal	<i>percentages der patiënten met streptococci</i> alle groepen groep A	<i>onderzochte populatie</i>	<i>onderzoek-periode</i>
Landsman e.a. 1951	'sore throat'	alle 100	68 onbekend	huisartspraktijken	dec. 1949 april 1950
Chapple e.a. 1956	'severe acute infection of the throat or middle ear'	2-4 5-9 10 jaar 119 119 en ouder	15 onbekend 50	huisartspraktijken	febr. 1954 sept. 1955
Miller e.a. 1958	'tonsillo-pharyngitis'	5-16 165	31 29	broer of zuster van patiënt met acuut reuma	sept. 1953 juni 1956
Holmes e.a. 1958	'acute sore throat'	0-14 473	onbekend 59,6	kindertehuis	nov. 1950 april 1953
Sràmek 1960	'sore throat'	alle 109	onbekend 68	280 personen uit de algemene bevolking	juli 1954 juni 1959
Siegel e.a. 1961	'sore throat'	3-16 1.213	47,7 41,2	pediatrische polikliniek	april 1956 april 1959
Stillerman e.a. 1961	'acute pharyngitis'	93 % 16 jaar en jonger 1.141	36 onbekend	pediatrische praktijk	april 1956 april 1959
Eigen onderzoek 1965	keelontsteking met slikpijn	6 jaar en ouder 342	69,9 61,7	huisartspraktijk	mei 1959 mei 1962

kinderkolonie, benaderde de organisatorische vorm hiervan toch de situatie in algemene bevolking, omdat kleine groepen van kinderen in een soort gezinsverband in aparte behuizingen waren ondergebracht.

Hierbij zij opgemerkt, dat het percentage streptococci, dat gekweekt wordt bij klinisch zeker gevallen van streptokokkeninfecties, zoals bijvoorbeeld bij klassieke roodvonk, afhankelijk is van de wijze, waarop de keelwat wordt afgenomen en van de gebruikte isolatiemethoden (Zanen 1956 en Mozziconacci e.a. 1960). Indien evenwel voor beide de optimaal mogelijke techniek gebezigd wordt, blijkt toch nog, dat bij ongeveer 20 % van de bewezen streptokokkeninfecties dit micro-organisme niet wordt gekweekt (Zanen 1956 en Weinstein 1961).

Alhoewel de selectie in het eigen onderzoek door de gestelde criteria aanleiding gaf tot het vinden van een vrij hoog percentage streptococci, werd nagegaan, in hoeverre door een uitbreiding van deze criteria met één of meerdere symptomen een nog hoger percentage bereikt kon worden. Indien het immers mogelijk zou zijn met grotere zekerheid een streptokokkenkeelontsteking op grond van de symptomen te diagnosticeren, zou dit de mogelijkheid tot preventie van de late complicaties ten goede komen. Uit de literatuur is bekend, dat bij ten hoogste 75 % van de patiënten met keelontsteking op grond van de klinische symptomen de diagnose 'streptokokkenkeelontsteking' is te stellen. Slechts indien men bepaalde, doch in de praktijk zelden voorkomende, complexen van symptomen opstelt, is de diagnose streptokokkenkeelontsteking met grote zekerheid te stellen (Breese e.a. 1954, Siegel 1956, Miller e.a. 1960, Stollerman e.a. 1961 en Siegel e.a. 1961). Uit het eigen onderzoek bleek eveneens, dat door toevoeging van één of meerdere symptomen aan de gestelde criteria bij ongeveer driekwart van de keelontstekingen streptococci konden worden aangetoond (tabel 18). Bij patiënten, bij wie géén streptococci werden gekweekt, kwamen evenwel de verschillende syndromen eveneens in 30 tot 60 % der gevallen voor. Deze bevindingen bevestigen, dat op grond van de klinische symptomen niet met zekerheid de diagnose streptokokkenkeelontsteking gesteld kan worden. Men dient zich verder te realiseren, dat het vinden van streptococci bij een keelontsteking geen aanwijzing inhoudt omtrent een pathogenetisch verband. In tabel 30 is vermeld, dat slechts bij 44 % van de patiënten uit de controlegroep, bij wie streptococci werden gekweekt, een significante AST-verandering werd gevonden. De betrouwbaarheid van een significante AST-verandering, als indicator van een streptokokkeninfectie, kan beoordeeld worden uit die onderzoeken, waarbij patiënten geen antibiotische therapie kregen. Saslaw e.a. (1956) vonden bij 5 % van de kinderen met een negatieve cultuur of met *Streptococcus* groep B en bij 17 % van de kinderen met *Streptococcus* groep C, F

of G een significante AST-stijging, terwijl 50,7 % van de kinderen met *Streptococcus* groep A deze stijging had. Siegel e.a. (1961), die alleen de patiënten met streptococci groep A verder vervolgden, vonden in de niet met penicilline behandelde groep bij 45 % een significant AST-verloop. Wanneer evenwel ook de patiënten met een significant titerverloop voor antistreptokinase of antihyaluronidase hierbij werden gevoegd, steeg het percentage patiënten met een significant antilichaamtiterverloop tot 54. Voordien hadden andere onderzoekers (Stollerman e.a. 1958 en Bernhard e.a. 1959) reeds aangetoond, dat een bepaling van het titerverloop voor andere door streptokokken geïnduceerde antilichamen (antistreptokinase, antihyaluronidase, antidiphosphopyridine nucleotidase, antidesoxyribonuclease) naast dit voor antistreptolysine, het percentage gevallen met een bewezen infectie deed stijgen tot een waarde, die ongeveer één vijfde hoger lag dan alleen op grond van het AST-verloop was verkregen. Het is anderzijds bekend, dat bij de in recrutenkampen waargenomen epidemieën van acute exsudatieve keelontsteking bij de patiënten met een sterk positieve primaire kweek (meer dan 10 kolonies), in 85 % tot 90 % der gevallen een significante AST-stijging werd gevonden (Stetson 1954). Bij deze laatste bevindingen zouden evenwel de genoemde epidemiologische omstandigheden mogelijk van invloed kunnen zijn geweest.

De resultaten van het eigen onderzoek bij infecties, die werden beschouwd als veroorzaakt door een 'epidemisch' type in de algemene praktijk, stemmen met laatstgenoemde cijfers niet overeen. Hierbij zij gewezen op de uitslagen van de AST-onderzoekingen bij infecties, veroorzaakt door type 1 en type 6 (tabel 31). Deze serologische typen werden als epidemisch beschouwd, omdat ze gedurende betrekkelijk korte tijd relatief frequent gekweekt werden bij patiënten met keelontsteking. Bovendien was hun verdeling over de drie leeftijdsklassen duidelijk afwijkend van de verdeling van de overige typen (tabel 28). Het percentage, waarin een significant AST-verloop gevonden werd bij de patiënten uit de controlegroep, bij wie deze beide serologische typen werden gekweekt, bedroeg slechts 41. Het percentage bij de overige patiënten uit de controlegroep bedroeg 45 en verschilde dus niet essentieel van het vermelde percentage bij de patiënten met infecties, waarbij de 'epidemische' typen werden gekweekt. Een hoge relatieve frequentie van een bepaald serologisch type, gevonden bij een zich over een korte periode uitstrekkend onderzoek, behoeft zeker op zichzelf geen aanwijzing te zijn, dat men met een 'epidemisch' type te maken heeft, als men de mogelijke aanwezigheid van hetzelfde type niet over een langere periode heeft kunnen controleren. Dit laat zich goed demonstreren aan de keelontstekingen, waarbij in dit onderzoek streptococci type 12 werden geïsoleerd. In het derde onderzoekjaar

betrof dit zelfs ongeveer 50 % van de patiënten met een positieve cultuur op streptococci. Uit de waarnemingen over de totale onderzoeksperiode van drie jaren bleek echter dat dit type in het eerste jaar reeds bij 14 % van de patiënten was gevonden en in het tweede jaar bij 28%. Men zou hier dus eerder kunnen spreken van een 'endemisch' type. Het AST-verloop bij deze patiënten, voorzover behorend tot de controle-groep, toonde enkele bijzonderheden. Terwijl in de eerste twee jaren bij de patiënten met dit serologische type, de frequentie van significante AST-verandering 45 % bedroeg, was dit cijfer voor het derde jaar slechts 8 % (tabel 31). Dit laatste wijkt significant ($P = 0,025-0,010$) af van de bevindingen bij de patiënten, bij wie de overige typen werden geïsoleerd. Ondanks het hoge percentage, waarin type 12 dus in het derde jaar bij de patiënten werd gevonden, lijkt hier dus eerder te mogen worden gesproken van een hoog percentage dragerschap, dan van een epidemische infectie met dit type.

Uit het eigen onderzoek bleek voorts, dat het niet mogelijk was op grond van de symptomatologie een onderscheid te maken tussen de patiënten, bij wie wel streptococci en een significant AST-verloop werden gevonden en patiënten bij wie dit niet het geval was (tabel 32). Ook kon geen verband worden aangetoond tussen, enerzijds het percentage keelontstekingen met streptococci en een al dan niet significant AST-verloop en anderzijds de leeftijd en het geslacht van de patiënten (tabellen 26 en 30). Dit houdt in, dat aan het vinden van een positieve cultuur op streptococci bij patiënten van 20 tot 50 jaar dezelfde waarde zal moeten worden toegekend als bij patiënten behorend tot de jongere leeftijdsklassen. Het lijkt, dat er geen reden is om aan te nemen, dat zulk een infectie ook in de oudere leeftijdsklassen niet door acuut reuma en acute nefritis zou kunnen worden gevolgd.

De invloed van het al dan niet aanwezig zijn van de tonsillen op het voorkomen van bepaalde symptomen was duidelijk, in die zin, dat bepaalde bij de patiënten waargenomen syndromen significant minder vaak voorkwamen bij diegenen, bij wie tonsillectomie was verricht (tabel 19). Deze invloed kon uiteraard alleen worden berekend ten opzichte van de symptomen, die werden geregistreerd naast die, welke als criteria voor opname in het onderzoek golden. Deze laatste waren vanzelfsprekend bij alle patiënten aanwezig. Op andere wijze konden echter aanwijzingen worden gevonden, dat de invloed van tonsillectomie zich ook doet gelden ten opzichte van slikpijn en roodheid van de oropharynx en op het optreden van keelontstekingen als zodanig. Het bleek namelijk, dat bij 123 (22,6 %) van de 542 personen in de steekproef, bij wie de anamnese betrouwbaar was in dit opzicht, een tonsillectomie was verricht, terwijl dit slechts was geschied bij 15

(13,5 %) van de 111 patiënten uit het derde onderzoekjaar, waarvan dit anamnestic gegeven bekend was. Deze waarneming werd overigens ondersteund door het feit, dat bij de vijf personen, bij wie gedurende de onderzoeksperiode een tonsillectomie was verricht wegens recidiverende keelontsteking, tot medio 1964 geen recidief meer optrad van dien aard, dat een arts geconsulteerd moest worden. Eveneens in overeenstemming hiermede vonden Holmes e.a. (1958), dat de frequentie van streptokokkenkeelontstekingen bij kinderen van 0 tot 12 jaar vóór de tonsillectomie 8,7 per honderd kinderen per maand bedroeg en na deze ingreep 0,9. De frequentie van keelontstekingen, waarbij geen streptococci werden gekweekt, zagen zij eveneens door de tonsillectomie dalen en wel van 6,1 tot 0,8 per honderd kinderen per maand. Hierbij zij evenwel opgemerkt, dat bij deze groep kinderen een tonsillectomie werd verricht, juist wegens telkens recidiverende keelontstekingen, evenals bij de vijf patiënten met recidiverende tonsillitiden uit het eigen onderzoek. Ook Miller e.a. (1958) vonden dezelfde tendens in hun pediatrische populatie. Het al of niet aanwezig zijn van de tonsillen heeft ook invloed op de kweekresultaten. Terwijl in het derde onderzoekjaar bij 71 (64 %) van de 111 patiënten streptococci werden gekweekt (tabel 42), bedroeg dit percentage bij de patiënten bij wie tonsillectomie had plaats gevonden 40 en bij degenen, bij wie dit niet was geschied 68. Dit verschil is evenwel nog juist niet significant ($P = 0,10-0,05$). Bij personen uit de steekproef bedroegen deze percentages respectievelijk 15,4 en 24,3, een verschil, dat wel significant is ($P = 0,050-0,025$). Deze bevinding is in overeenstemming met de literatuur (Holmes e.a. 1958, Miller e.a. 1958, Mozziconacci e.a. 1960, Stillerman e.a. 1961 en Nicholas e.a. 1962). Men moet echter in dit verband in beschouwing nemen, dat de afwezigheid van tonsillen de kweek op streptococci in ongunstige zin zou kunnen beïnvloeden. Hiervoor zou pleiten, dat Miller e.a. (1958) vonden, dat van tien kinderen met een significante AST-stijging doch zonder een positieve kweek er acht waren, bij wie tonsillectomie had plaatsgevonden, terwijl in hun gehele materiaal van 235 onderzochte kinderen de verhouding tussen kinderen met en zonder tonsillectomie 1 : 1,58 bedroeg.

Chapple e.a. (1956) vonden tenslotte geen verband tussen het al of niet aanwezig zijn van de tonsillen en de snelheid van genezing bij patiënten met keelontsteking. Als criterium voor de duur der ziekte werd door hen gebruikt het oordeel hierover van de patiënt zelf of — indien het een kind betrof — van de moeder.

De invloed van de aard van de therapie op de duur der aanwezigheid van streptococci in de keel bleek overtuigend bij vergelijking van de groep patiënten, die adequate penicilline therapie kreeg met die,

welke een andere therapie kreeg (tabel 16). Vooral na benzathine penicilline-G therapie was het resultaat wel zeer duidelijk; na tien en na dertig dagen werden namelijk slechts bij respectievelijk 1 % en 5 % een positieve kweek gevonden. Hiertegen staken de percentages bij de patiënten, die een sulfonamide therapie kregen, sterk af. Er werden bij hen na 10 dagen therapie bij respectievelijk 76 % en 61 % en na 5 dagen therapie bij respectievelijk 91 % en 80 % van de patiënten nog streptococci gevonden. De in dit opzicht eveneens minder gunstige resultaten van de orale penicilline therapiegroep, die de capsules minder dan zeven dagen gebruikte en waarin bij de hercontroles respectievelijk 38 % en 33 % der culturen positief bleken, worden zeer waarschijnlijk veroorzaakt door de duur der behandeling. Stillerman e.a. (1960) vonden namelijk geen significant verschil tussen de patiëntengroepen, die benzathine penicilline-G intramusculair kregen en degene die gedurende tien dagen penicilline-V capsules gebruikten.

De resultaten in het eigen onderzoek komen overeen met die, welke gevonden werden o.a. door Miller e.a. (1958) en Siegel e.a. (1961). Breese (1953) vond in een patiëntengroep met een positieve cultuur, die sulfonamide therapie kreeg, na 14 en 31 dagen nog bij respectievelijk 60 % en 80 % streptococci. Deze percentages zijn praktisch gelijk aan die, welke hij vond bij de patiënten, die uitsluitend symptomatische behandeling kregen, namelijk respectievelijk 52 en 73. De in het eigen onderzoek gevonden cijfers in de twee sulfonamidegroepen liggen in dezelfde orde van grootte. Op grond van deze bevindingen kan dus worden gesteld, dat de patiënten uit het eigen onderzoek, die geen penicilline kregen, doch voornamelijk een sulfonamide therapie, even lang streptococci in de keel bleven behouden als onbehandelde patiënten. In dit opzicht lijkt de kans, dat deze patiënten acuut reuma of acute nefritis zouden kunnen krijgen, even groot als bij onbehandelde patiënten. Algemeen wordt toch aangenomen, dat het profylactisch effect van een antibacteriële therapie bij keelontsteking ten opzicht van het optreden van een eerste aanval van acuut reuma, pas optreedt, indien er een volledige eradicatie van de streptococci plaats vindt (Catanzaro e.a. 1954). Het lijkt dus verantwoord, om de groep van patiënten, die geen penicilline kregen, in dit opzicht als 'controlegroep' te beschouwen.

Ook in een ander opzicht bleek de penicillinetherapie een gunstiger invloed uit te oefenen dan de sulfonamidetherapie, namelijk op het B.S.E.-verloop. Dit gunstig onderscheid werd alleen gezien bij patiënten met een streptokokkenkeelontsteking (fig. 4). Deze bevindingen zijn in overeenstemming met die van Breese (1953). Bij de patiënten met een negatieve cultuur op de eerste behandelingsdag werd geen verband tussen de therapie en het B.S.E.-verloop gezien. Brumfitt e.a. (1957) vonden een analoog fenomeen, namelijk dat bij patiënten met een

streptokokkenkeelontsteking, die penicilline kregen, een significant sneller verdwijnen der symptomen optrad dan bij hen, die geen antibiotische therapie kregen, terwijl bij de patiënten met een negatieve kweek, geen verschil in snelheid van genezing werd gevonden onder invloed van de verschillende therapieën. In hetzelfde kader past de eigen waarneming, dat de zeven patiënten met streptococci, bij wie van de oorspronkelijke therapie werd afgeweken wegens aanhouden of toename der klachten, allen tot de sulfonamidegroep behoorden (tabel 20).

Uit het eigen onderzoek bleek, dat er een duidelijk verband bestond tussen de duur van de aanwezigheid van streptococci onder invloed van de therapie en de relatieve frequentie van significante AST-veranderingen. Deze invloed van antibiotische therapie op de aanwezigheid van streptococci en — daarmee samenhangend — op antilichaamvorming is in overeenstemming met de literatuur (Daikos e.a. 1951 en Denny e.a. 1957). Siegel e.a. (1961) vonden bovendien, dat bij met penicilline behandelde patiënten niet alleen gemiddeld lagere AST's werden gevonden, doch ook, dat de titer der type specifieke antilichamen, welke de immuniteit bepalen, gemiddeld lager was dan in de controlegroep. Als gevolg hiervan zou men kunnen verwachten, dat patiënten, behandeld met penicilline, eerder gereïnfecteerd zouden kunnen worden met hetzelfde type van *Streptococcus* dan onbehandelde patiënten (Holmes e.a. 1958 en Cornfeld e.a. 1961).

Van de drie patiënten, die in de onderzoeksperiode een reïnfectie kregen met hetzelfde type van *Streptococcus* waren er twee op adequate wijze met penicilline behandeld (tabel 34). De derde patiënt kreeg een sulfonamidetherapie bij de eerste infectie; hierbij trad evenwel geen stijging van de AST op, zodat de gevonden *Streptococcus* toen mogelijk niet het causale agens was van de op dat moment aanwezige keelontsteking. Bij twee onderzoeken, die zich eveneens over lagere periode uitstrekten, doch waarbij penicilline niet (Zanen 1956) of inadequaet werd toegediend (Srámek 1960), werden geen reïnfecties waargenomen.

Nagegaan werd in hoeverre de resultaten van de in dit onderzoek onderzochte epidemiologische facetten van de streptokokkenkeelontsteking voor de huisarts van belang konden zijn met betrekking tot zijn therapeutisch handelen. De procentuele verdeling van de keelontstekingen met, zowel als de verdeling van die zonder streptococci, toonde een relatieve overmaat aan infecties in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar, terwijl keelontsteking boven de 50 jaar sporadisch voorkwamen (tabel 24). Ondanks deze overmaat in de jeugdige leeftijdsklassen bleek, dat toch nog ruim 40 % van de streptokokkenkeelontstekingen voorkwam bij personen van 20 tot 50 jaar. Over deze oudere leeftijdsklassen komen in de literatuur geen vergelijkbare gegevens

voor. Een onderzoek over de frequentie van acuut reuma of acute nefritis na streptokokkenkeelontsteking, dat zich beperkt tot een pediatrie bevolkingsgroep, geeft dus een onvoldoende inzicht in de grootte van dit risico in de gehele populatie. De relatieve overmaat aan streptokokkenkeelontstekingen in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar is in overeenstemming met gegevens uit de literatuur. In die onderzoeken, waarbij ook kinderen jonger dan zes jaar waren betrokken, bleek, dat in de eerste twee levensjaren het aantal infecties relatief gering was (Holmes e.a. 1958 en Meyer e.a. 1962). Dit gold zelfs als in het betrokken gezin een ander lid een streptokokkenkeelontsteking had (Breese e.a. 1956). Na het tweede levensjaar nam de frequentie toe; volgens sommigen leidde dit er zelfs toe, dat de hoogste frequentie van deze infectie reeds in de leeftijdsgroep van 2 tot 5 jaar werd bereikt (Breese e.a. 1956 en Meyer e.a. 1962). Anderen daarentegen zagen de top in de leeftijdsklasse van 5 tot 14 jaar (Brimblecombe e.a. 1958 en Stillerman e.a. 1961). Chapple e.a. (1956) zagen eveneens pas na het vierde levensjaar een toename van de frequentie van streptokokkenkeelontsteking, doch zij vonden dezelfde percentages in de leeftijdsklasse van 5 tot 10 jaar en van 11 jaar en ouder. Samenvattend kan men stellen, dat er een communis opinio bestaat over de lage frequentie van streptokokkeninfecties bij kinderen van jonger dan 2 jaar en een relatief hoge frequentie in de leeftijdsklasse van 3 tot 15 jaar. De waarnemingen in het eigen onderzoek passen in dit beeld.

Indien men hier tegenover stelt de verdeling over de leeftijdsklassen van de 'gezonde' personen uit de steekproef, bij wie streptococci in de keel werden aangetoond, dan blijkt ook hierbij de frequentie het hoogst te zijn bij personen jonger dan 20 jaar. In tegenstelling echter tot datgene wat bij de streptokokkenkeelontstekingen werd gevonden, waar een duidelijke daling van de relatieve frequentie pas in de leeftijdsklasse van 50 jaar en ouder werd gezien, bleek in de steekproef reeds een sterke daling aanwezig bij personen van 20 jaar en ouder. Ook deze laatste bevinding is in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur (Zanen 1956, Masters e.a. 1958, Streitfeld e.a. 1961, Harvey e.a. 1961 en Meyer e.a. 1962). Het vinden van streptococci bij patiënten met keelontsteking die 20 jaar of ouder zijn, krijgt daardoor een ander reliëf; de kans immers, dat het vinden van een positieve cultuur het gevolg is van dragerschap, is kleiner dan in de jongere leeftijdsklassen.

Ook de verdeling van de patiënten met keelontsteking over de geslachten toonde enige bijzondere aspecten. Zo was in het eigen onderzoek een relatieve overmaat aan vrouwen met deze infectie statistisch significant ($P = 0,005-0,001$). Hetzelfde werd waargenomen bij de verdeling van de patiënten met een streptokokkenkeelontsteking ($P = 0,050-0,025$). Alleen Brimblecombe e.a. (1958)

gaven een verdeling van deze streptokokkeninfecties over de geslachten aan. Zij vonden een relatieve overmaat bij oudere schooljongens en bij volwassen vrouwen. Een ander aspect uit het eigen onderzoek, dat vermeldenswaard is, betreft het percentage van de in dit onderzoek opgenomen patiënten met keelontsteking, bij wie streptococci werden geïsoleerd. Dit percentage verschilt namelijk niet significant in de verschillende leeftijdsklassen en bij beide geslachten ($P = 0,40-0,30$) (tabel 26). Zowel bij de mannen als bij de vrouwen werd bij ongeveer 60 % van de keelontstekingen dit micro-organisme gekweekt.

Hoewel bij patiënten met een streptokokkenkeelontsteking een relatieve overmaat aan vrouwen werd gevonden, bleek, dat bij personen uit de steekproef juist bij de mannen relatief meer streptococci uit de keel werden geïsoleerd (tabel 41). Deze bevinding was significant, zowel in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar ($P = 0,050-0,025$), als in die van 20 tot 40 jaar ($P = 0,010-0,005$); bij personen van 40 jaar en ouder was dit verschil niet meer significant ($P = 0,25$). Daarentegen was het patroon der verdeling van de personen met streptococci over de verschillende leeftijdsgroepen bij elk der geslachten ongeveer gelijk ($P = 0,60-0,50$).

Het was mogelijk om uit het onderzoeksmateriaal ook enige conclusies te trekken over een relatie tussen het vóórkomen van keelontsteking en de gezinsgrootte.

In tegenstelling tot de uit de literatuur bekende gegevens (Breese e.a. 1956 en Meyer e.a. 1962) werd in dit onderzoek een positieve relatie gevonden tussen de gezinsgrootte en de frequentie van keelontstekingen in deze gezinnen. Deze relatie bleek zowel te bestaan voor de mate, waarin een gezin geïnfecteerd raakte, als die, waarin een persoon, levend in dat gezin, geïnfecteerd werd. Bij gezinnen kleiner dan zes personen kwamen er relatief minder gezinnen voor met één of meerdere gevallen van keelontsteking dan op grond van de gemiddelde frequentie in de gehele populatie van gezinnen kon worden verwacht, terwijl bij gezinnen van zes en meer personen een relatieve overmaat werd gevonden (tabellen 34-36, fig. 9-11). Keelontstekingen, waarbij streptococci werden gekweekt, vertoonden een zelfde fenomeen. Er bleek hier een significante relatie te bestaan tussen het percentage gekweekte streptococci en de gezinsgrootte, in die zin, dat bij keelontstekingen, vóórkomend in grotere gezinnen, relatief vaker streptococci werden gevonden dan in de kleinere gezinnen. Er werd nagegaan of deze relatie tussen gezinsgrootte en het vóórkomen van keelontstekingen in verband zou kunnen staan met de leeftijdsopbouw van de individuen binnen het gezin. In dit onderzoek werd deze mogelijke relatie onderzocht door het vóórkomen van keelontstekingen te betrekken op het al dan niet vóór-

komen van schoolgaande kinderen in het gezin (tabellen 37—39). Zoals te verwachten was werd een duidelijke betrekking gevonden tussen de gezinsgrootte en de aanwezigheid van schoolgaande kinderen binnen het gezin. Vergeleken met de groep gezinnen zónder schoolgaande kinderen, was in de groep gezinnen mét schoolgaande kinderen het relatieve aantal gezinnen, waarin keelontsteking was voorgekomen, viermaal zo groot, namelijk respectievelijk 10 % en 40 %. Harvey e.a. (1962) en Meyer e.a. (1962) stelden dat de leeftijd een belangrijker factor voor het verwerven van streptokokkenkeelontstekingen is dan de gezinsgrootte, hoewel deze ongetwijfeld vaak een relatie vertonen.

Ten opzichte van de verspreiding van streptococci binnen het gezin staan ons de volgende gegevens uit de literatuur ter beschikking. Saslaw e.a. (1959) vonden bij een onderzoek naar het vóórkomen van streptococci bij moeder en kind, dat slechts ruim een half procent van alle geïsoleerde stammen gelijktijdig bij beiden werd gevonden. Breese e.a. (1956) vonden bij een onderzoek naar de gezinscontacten van kinderen met een streptokokkenkeelontsteking, dat minder dan 5 % der ouders hierdoor geïnfecteerd werden, terwijl dit percentage bij de broers of zusters ongeveer 20 bedroeg. Wat de overdracht van persoon tot persoon betreft, lijkt het onderzoek van Fraser (1962) van belang. Hij vond, dat bij 88 (73 %) van de 120 patiënten, die praktisch een reïncultuur van streptococci in de keel hadden, de mond en de lippen in dit opzicht steriel waren; bij de 32 overige patiënten waren de bevindingen als volgt: bij 26 van hen (22 % van het totale aantal patiënten) werd uit de mond dezelfde stam geïsoleerd, doch bleken de lippen 'steriel', terwijl bij 6 (5 %) en uit de mond en van de lippen dezelfde stam werd gekweekt. Hij concludeerde hieruit, dat normaal spreken slechts in geringe mate een verspreiding van streptococci teweeg zal brengen. Harvey e.a. (1960), die een onderzoek instelden naar de flora van de bovenste luchtwegen bij echtparen, vonden, dat ongeveer de helft van hen gedurende een langere periode tegelijkertijd positief was voor *Haemophilus influenzae* of *Haemophilus haemolyticus*, terwijl slechts 6 % gedurende een korte periode tegelijkertijd positief was voor streptococci groep A en andere groepen. Perry e.a. (1957) vonden, dat met streptococci besmette dekens en droge stof praktisch geen rol spelen bij de verspreiding van streptococci. Dit werd bevestigd door Rammelkamp e.a. (1958), die bovendien konden vaststellen, dat alleen streptococci in vochtig stof bij de proefpersonen een infectie teweeg konden brengen.

De verspreiding van streptococci in de gezinnen lijkt op grond van bovenvermelde literatuurgegevens op zich niet gemakkelijk te zijn. Het zou dan wellicht mogelijk zijn, dat gastheerfactoren een rol spelen bij het verwerven van streptococci. In dit opzicht zouden jongere

kinderen, die met minder typen van *Streptococcus* in aanraking zijn geweest een geringere bescherming kunnen hebben tegen nog niet verworven stammen. Het aantal typen, dat in de populatie circuleert, is van een dergelijke omvang (10 tot 15), dat ondanks deze minder gemakkelijke verspreiding in de leeftijdsklasse van 4 tot 14 jaar een relatief hoge frequentie wordt gevonden. Anderzijds kan het feit, dat pas een duidelijke daling van de relatieve frequentie van streptokokkenkeelontstekingen gevonden werd bij personen van 50 jaar en ouder, een aanwijzing zijn, dat pas na langere tijd een immuniteit voor de in de populatie circulerende stammen is verkregen.

Ook ten aanzien van het vóórkomen van keelontstekingen, waarbij al dan niet streptococci werden geïsoleerd in de verschillende perioden van het onderzoek, zijn enige bijzonderheden waargenomen. Gedurende de eerste twee jaar werd een duidelijke najaarstop gezien, zulks in tegenstelling tot het derde jaar (fig. 5). De hier beschreven invloed van de seizoenen verschilt van die, welke gevonden werden in onderzoeken betreffende keelontsteking bij schoolkinderen (Cornfeld 1961), in een kinderkolonie (Holmes e.a. 1958), in een weeshuis (Zanen 1956) en bij die onderzoeken, waarbij keelwatten werden verzameld om het vóórkomen van streptococci bij gezonden na te gaan (Quinn e.a. 1961 en Mozziconacci e.a. 1961). Bij een overeenkomstig onderzoek vonden Miller e.a. (1958) gedurende drie jaren een seizoenverheffing in het einde van de winter en het vroege voorjaar. Bij een onderzoek over vóórkomen van keelontsteking in de staat New York (Coulter 1952) werden vier verheffingen gezien, namelijk in september, november, januari en maart-april. Kuypers (1962) vond bij een éénjarig onderzoek over tonsillitis acuta een brede piek van juni tot oktober. Door beide laatste onderzoekers werden geen gegevens verzameld over het vóórkomen van streptococci bij de keelontstekingen. De verdeling in het eigen onderzoek is min of meer te vergelijken met die, welke gevonden werd door Srámek (1960) in Tsjecho-Slowakije gedurende een onderzoekperiode van zes jaar in een dorpje met ongeveer 280 inwoners. Uit deze literatuurgegevens blijkt, dat de toename van de frequentie van keelontsteking niet gebonden is aan bepaalde seizoenen, doch dat deze verheffingen van praktijk tot praktijk en waarschijnlijk ook in de loop der tijd op verschillende tijdstippen kunnen optreden. Het zou kunnen zijn, dat deze toppen werden veroorzaakt, doordat een epidemisch type van *Streptococcus* zijn intrede deed in een populatie.

In het eigen onderzoek werd tijdens de seizoenverheffingen een relatief hoog percentage streptokokkenkeelontstekingen gevonden. Hierbij werd tevens telkenmale één bepaald type relatief frequent geïsoleerd en wel respectievelijk type 1 en type 6, die als epidemisch werden beschouwd (fig. 6 en 7).

In dit verband zou kunnen worden gewezen op de waarnemingen van verschillende onderzoekers (Zanen 1956, Holmes e.a. 1958, James e.a. 1960, Sràmek 1960 en Grossman e.a. 1963). Zij hebben erop gewezen, dat de introductie van een nieuw type van *Streptococcus* in een populatie een epidemische verheffing van keelontstekingen kan geven en dat dit type hierna weer geheel uit de populatie kan verdwijnen. Inderdaad vertoonde streptococci type 1 en type 6 bij keelontstekingen dit fenomeen. *Streptococcus* type 22 kwam slechts gedurende een korte periode voor in het eerste jaar. In het derde onderzoekjaar werden voor het eerst de serologische typen 3, 4 en 13 geïsoleerd, evenwel zonder dat dit aanleiding gaf tot een epidemische verheffing. Hierbij rijst de vraag, of dit werkelijk nieuwe stammen waren. Het is namelijk mogelijk, dat ze in de voorafgaande periode wel voorkwamen bij 'gezonde' personen. Zanen (1956) en Sràmek (1960) onderzochten regelmatig de gehele populatie, zodat zij wel konden vaststellen of een bepaald serologisch type voor de betrokken populatie nieuw was. In het eigen onderzoek vond deze controle slechts driemaal plaats bij het onderzoek van de steekproef. Toen werden de serologische typen 1 en 6, die na hun epidemisch voorkomen bij patiënten niet meer werden gekweekt, nog wel geïsoleerd bij 'gezonde' personen. Streptococci type 12 en type 14, beiden nefritogene stammen, kwamen gedurende de totale onderzoeksperiode regelmatig voor, waarbij type 12 relatief de hoogste frequentie had, namelijk 31,8 %. *Streptococcus* type 2 werd in het derde onderzoekjaar voor het eerst geïsoleerd bij een patiënt met een eerste aanval van acuut reuma en werd pas in de laatste onderzoeksmaand voor het eerst bij een patiënt met keelontsteking gekweekt. In totaal circuleerden onder de patiënten 14 verschillende typen van *Streptococcus*. Het verschil in klinisch belang blijkt echter uit het feit, dat bij 66,4 % van alle infecties slechts 4 typen werden gevonden. In de steekproef kwamen 13 verschillende typen voor en was de relatieve frequentie van type 12 49,5 %.

Het is epidemiologisch van belang om een indruk te krijgen, hoe vaak een persoon een nieuwe stam verwerft. In het eigen onderzoek was dit mogelijk bij de 120 patiënten in de controlegroep, bij wie het bacteriologisch onderzoek óók werd verricht op de tiende en dertigste dag. Hieruit bleek, dat in die periode van 30 dagen 7,5 % een nieuwe stam van *Streptococcus* verwierf (tabel 17). Van de 120 patiënten behoorden er 71 tot de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar. In deze groep was het percentage van verwerving 8,4 per maand, hetgeen overeenkomt met een frequentie van 1,0 per persoon per jaar. Tot de leeftijdsklasse van 20 jaar en ouder behoorden 49 patiënten. In deze groep verwierven 6,1 % een nieuwe stam, hetgeen overeenkomt met een frequentie van 0,73 per persoon per jaar. In tabel 46 zijn de cijfers

Tabel 46 De frequentie van verwerving van *Streptococcus* per persoon per jaar

literatuur	kinderen en adolescenten			volwassenen		aard van populatie en onderzoeksperiode
	leeftijd	aantal	frequentie	aantal	frequentie	
Holmes e.a. 1958	1—15	± 400	0,84			kinderkolonie 1950—1953
Miller e.a. 1958	5—16	233	0,74			broer of zuster van een kind, dat acuut reuma had doorgemaakt 1953—1956
Zanen e.a. 1959	1—8	33	2,40	55	0,24	kindertehuis (± 40 pers.) bejaardentehuis (± 35 pers.) laboranten (± 20 pers.) 1954—1957
James e.a. 1960	0—?	170	0,67	122	0,21	gezinnen 1948—1952
Mozziconacci e.a. 1960, 1961	8—13	89	0,84			schoolkinderen 1957—1958
Cornfeld e.a. 1961	6—12	64	1,20			schoolkinderen 1955—1959
Stillerman e.a. 1961	2—14	461	0,29			pediatrische praktijk 1956—1959
Quinn e.a. 1961	8—13	155	0,88			schoolkinderen 1953—1958
Gemiddeld			0,98		0,22	
Eigen onderzoek 1965	6—19	71	1,0	49	0,73	huisartspraktijk 1959—1962

Tabel 47 *Het voorkomen van keelontsteking per 100 personen per jaar*

leeftijdsklassen	praktijkpopulatie		gevallen van keelontsteking per 100 personen per jaar	
	aantal	%	alle gevallen	gevallen met streptococci
6—9 jaar	398	11,3	4,9	3,4
10—14 jaar	471	13,4	4,4	3,3
15—19 jaar	401	11,4	5,5	2,8
20—29 jaar	644	18,3	2,9	1,4
30—39 jaar	482	13,7	4,3	2,5
40—49 jaar	384	10,9	2,3	1,7
50—59 jaar	369	10,5	0,8	0,5
60 jaar en ouder	366	10,4	0,2	0,1
6—19 jaar	1.270	36,1	4,7	3,2
20 jaar en ouder	2.245	63,8	2,9	1,3
<i>Totaal</i>	3.515	100,0	3,2	2,0

vermeld van de frequentie van verwerving van nieuwe stammen per persoon per jaar, die door verschillende onderzoekers zijn gevonden. De frequentie van verwerving werd hierbij gedefinieerd als het aantal verwervingen van typen van streptococci, die werden geïsoleerd uit de keelwatten van een groep personen, die tenminste gedurende één jaar waren vervolgd, ongeacht of de betrokken personen op de verwerving reageerden met klinische verschijnselen. De frequentie van verwerving van 1,0 per persoon per jaar in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar, welke in eigen onderzoek werd waargenomen, blijkt in overeenstemming te zijn met de bevindingen van andere onderzoekers.

Aangenomen dat de virulentie van de streptococci in de verschillende onderzoekperiodes gelijk is, zou men dus mogen verwachten, dat ook de frequentiecijfers over de door streptococci veroorzaakte klinische infecties vergelijkbare waarden zouden vertonen. Indien evenwel wordt nagegaan, hoe groot de frequentie is van door streptococci veroorzaakte keelontstekingen per 100 personen per jaar, dan toont een vergelijking van de eigen cijfers met die van de literatuur opmerkelijke verschillen. Gedurende de onderzoeksperiode was namelijk in de praktijkpopulatie de frequentie van keelontstekingen, ongeacht de bacteriologische bevinding, 3,2 per 100 personen per jaar. De hoogste frequentie van de streptokokkeninfecties werd gevonden bij de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar, namelijk 3,2 per 100 personen per jaar (tabel 47). De cijfers uit de literatuur liggen aanmerke-

lijk hoger (tabel 48). Dit vindt zijn mogelijke oorzaak in de wijze, waarop het onderzoek werd verricht. Bij de in de tabel vermelde onderzoeken werd namelijk een groep personen gedurende tenminste één jaar intensief vervolgd op het voorkomen van keelklachten, waarbij tevens regelmatig een bacteriologisch onderzoek werd verricht. Hierdoor zullen de frequentiepercentages hoger kunnen zijn, dan bij de onderzoeken, waarbij alleen die patiënten worden betrokken, die spontaan de huisarts over hun keelontsteking consulteren. Daar voor de huisarts in Nederland juist deze laatste gang van zaken realiteit is, is het interessant om na te gaan hoe groot het aantal gevallen van streptokokkenkeelontsteking is, dat door hem mogelijk niet wordt gezien. Dit leidt tot de volgende berekening: de in tabel 48 vermelde resultaten — die gecorrigeerd zijn voorzover naast streptokokkenkeelontsteking ook andere streptokokkeninfecties waren betrokken — tonen, dat het gemiddelde frequentiepercentage per jaar 20,5 bedroeg voor personen van 6 tot 20 jaar. Voor personen van 20 jaar en ouder bedroeg daarentegen het gemiddelde frequentiepercentage per jaar 7,6, terwijl voor alle leeftijdsklassen tezamen gemiddeld 11,2 werd gevonden. In de eigen praktijk bestond de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar uit 1.270 personen. Uitgaande van een frequentie van 20,5 per honderd personen per jaar, zouden in deze leeftijdsklasse gedurende drie jaar 780 gevallen van streptokokkenkeelontsteking hebben moeten voorkomen. Het aantal patiënten in deze leeftijdsklasse dat in werkelijkheid werd gezien bedroeg evenwel slechts 121, zodat dus ongeveer 660 patiënten (84 %) met deze infectie zouden zijn 'gemist'. Op dezelfde wijze is te berekenen, dat in de leeftijdsklasse van 20 jaar en ouder 420 gevallen van streptokokkenkeelontsteking niet zouden zijn gezien (82 %). Tot deze groep van mogelijk ongeveer 1100 'gemiste' gevallen behoorden ongetwijfeld de drie patiënten met een eerste aanval van acuut reuma, die zich voor hun voorafgaande, waarschijnlijk geringe, keelklachten niet tot de arts wendden. Om de frequentie van eerste aanval van acuut reuma hieruit te berekenen, moeten bij deze 1100 'gemiste' gevallen van streptokokkenkeelontsteking nog bijgeteld worden de gevallen, die gedurende deze drie jaren wel door de arts werden gezien. Men moet hierbij echter wel beseffen, dat de aanwezigheid van streptococci in de keel bij een keelontsteking geen bewijs vormt, dat deze keelontsteking ook door dit micro-organisme wordt veroorzaakt. Voor de huisarts is dit echter de enige benaderingsmogelijkheid om de aard van de keelontsteking vast te stellen. Om een juiste vergelijking te krijgen met de door de Amerikaanse onderzoekers vermelde frequentie van acuut reuma na onbehandelde epidemische exsudatieve streptokokkenkeelontsteking (3 %), zullen deze cijfers gecorrigeerd dienen te worden, althans voor de mate, waarin naast de positieve keelkweek ook een serolo-

Tabel 48 *Het voorkomen van streptokokkenkeelontsteking per honderd personen per jaar*

<i>literatuur</i>	<i>kinderen en adolescenten</i>		<i>volwassenen</i>		<i>alle leeftijden</i>		<i>aard van populatie en onderzoeksperiode</i>
	leeftijd	aantal	frequentie streptokokkenkeelontsteking	leeftijd	aantal	frequentie streptokokkenkeelontsteking	
Coulter 1952	0—19	2.132	onbekend	20 en ouder	2.368	onbekend	algemene bevolking 1947—1949
Holmes e.a. 1958	1—15 ± 400		22,8*				kinderkolonie 1950—1953
Miller e.a. 1958	5—16	235	21,1				broer of zuster van een kind, dat acuut reuma had doorgemaakt 1953—1956
Zanen e.a. 1959	1—8	33	16,8*	20—80	55	9,1	11,9* kindertehuis (± 40 pers.) bejaardentehuis (± 35 pers.) laboranten (± 20 pers.) 1954—1957
James e.a. 1960	0—?	170	20,0	25—45	122	6,4	14,4 gezinnen 1948—1952
Stråmek 1960	0—19	onbekend	onbekend	20—65	onbekend		10,0* algemene bevolking 1954—1959
Cornfeld e.a. 1961	6—12	64	24,3				schoolkinderen 1955—1959
Stillerman e.a. 1961	2—14	461	18,2				pediatrische praktijk 1956—1959
Gemiddeld			20,5			7,6	11,2
Eigen onderzoek 1965	6—19	1.270	3,2	20 en ouder	2.245	1,3	2,0 huisartspraktijk 1959—1962

* gecorrigeerd voor 'alleen keelontsteking'.

** gecorrigeerd voor het vóórkomen van streptococci bij 70 % van de gevallen van keelontsteking.

gische bevestiging te verwachten is. Uit het eigen onderzoek en uit de gegevens uit de literatuur bleek, dat bij ongeveer 55 % van de gevallen met streptococci van een 'bewezen' streptokokkenkeelontsteking mocht worden gesproken (zie blz. 80 en 81). Indien dezelfde relatie ook voor de hierboven genoemde 'gemiste' gevallen zou gelden, dan komt men — inclusief de patiënten die wel gezien zijn — tot een totaal aantal van ongeveer 720 'bewezen' streptokokkenkeelontstekingen. Ten opzichte van dit aantal berekend, bedraagt de frequentie van acuut reuma 0,4 %. Deze frequentie van acuut reuma na endemische streptokokkenkeelontsteking is aanmerkelijk lager dan uit bovengenoemd onderzoek in de Amerikaanse recrutenkampen was gevonden bij epidemische exsudatieve keelontsteking. Eveneens berekend op deze 720 'bewezen' streptokokkeninfecties, zou door de ene patiënt met acute glomerulonefritis het frequentiepercentage van deze complicatie 0,1 bedragen.

Deze lage frequentie van het optreden van late, niet purulente, complicaties is in overeenstemming met de reeds door verschillende onderzoekers geuite vermoedens, op grond van hun waarnemingen bij populaties, waarin de streptokokkeninfecties endemisch voorkwamen (Zanen 1956, Holmes e.a. 1958, Miller e.a. 1958, James e.a. 1951 en Nicholas e.a. 1962). Doch het feit, dat de populaties niet aseptic waren of dat de therapie niet aseptic verdeeld was, liet deze onderzoekers geen 'absolute' conclusies toe.

Om te trachten een nader inzicht te verkrijgen in het aantal patiënten, dat de huisarts niet consulteerde voor lichte of subklinisch verlopende keelinfecties met streptococci werd in de maanden januari tot maart 1962 een steekproef uit de populatie van 6 jaar en ouder getrokken (Hoofdstuk III, par. D).

Het percentage patiënten met een streptokokkenkeelontsteking, dat slechts gezien zou zijn, werd voor deze maanden berekend op 6 % (blz. 76). Dit getal heeft zeker geen absolute waarde, waarvoor de navolgende argumenten kunnen worden aangevoerd. Uit de waarnemingen van Cornfeld e.a. (1958, 1961) is gebleken, dat in de onderzochte schoolpopulaties geen relatie tussen het percentage streptokokkendragers en streptokokkeninfecties kon worden aangetoond. De verschillen tussen deze percentages waren zeer wisselend. De verhouding tussen het frequentiecijfer van de klinische gevallen en het frequentiecijfer van personen, bij wie streptococci worden geïsoleerd, over een korte tijd vervolgd, geeft dus een onvolledig beeld van de over drie jaar te verwachten gemiddelde reële verhoudingsgetallen. Toch is getracht te benaderen in hoeverre uit de eigen cijfers een correctie op de vermelde 6 % mogelijk was. Verschillende onderzoekers hebben gedurende langere perioden bij schoolpopulaties nagegaan, hoe hoog het percentage van de kinderen was, bij wie streptococci

werden geïsoleerd. Quinn e.a. (1961) vonden gedurende vijf jaar een gemiddeld percentage van 17,9; Saslaw e.a. (1956) vonden een gemiddelde van 20,1 %, Nicholas e.a. (1962) 16,6 % en Haverkorn van Rijsewijk (1964) 19,3 %. Zanen (1956) vond daarentegen bij kinderen van 1 tot 8 jaar in een weeshuis 46 %, een aanmerkelijk hoger percentage dus, hetgeen hij toeschreef aan de gebezigde bacteriologische techniek. Het is mogelijk dat ook de leeftijd van de kinderen en het feit, dat de gemeenschap gesloten was, mede tot de hoogte van dit percentage hebben bijgedragen. Van deze gemiddelde percentages, welke gevonden werden bij schoolkinderen, wijkt de eigen waarneming bij de steekproef — namelijk 23,7 % van het totaal aantal personen in de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar met een positieve cultuur op streptococci — niet in belangrijke mate af.

Men kan stellen, dat de steekproef werd gedaan in een periode, waarin het aantal streptokokkenkeelontstekingen, dat bij de patiënten werd gezien, vrij gering was, vergeleken met andere perioden van het onderzoek. De frequentie van deze infectie gedurende de totale onderzoeksperiode was voor de leeftijdsklasse van 6 tot 20 jaar gemiddeld 3,2 % per jaar. Indien men dit percentage eveneens aanneemt voor de steekproefperiode, dan zouden 86,5 % van de streptokokkenkeelontstekingen niet door de arts zijn gezien. Dit komt overeen met het percentage 'gemiste' patiënten (84 %), zoals dit berekend werd uit enerzijds het gemiddelde percentage infecties, dat door verschillende onderzoekers werd gevonden in een bepaalde leeftijdsklasse en anderzijds het gemiddelde percentage infecties, dat in het eigen onderzoek in diezelfde leeftijdsklasse werd gezien (tabel 47). Het lijkt dus reëler om aan te nemen, dat een huisarts slechts ongeveer 15 % van de patiënten met een streptokokkenkeelontsteking ziet, dan de 6 %, zoals die berekend was uit de steekproefperiode alleen.

Hoewel de frequentiepercentages van de late complicaties van streptokokkenkeelontsteking, zoals deze berekend waren uit het aantal geregistreerde patiënten en het aantal, dat vermoedelijk 'gemist' was, laag genoemd mogen worden, dient men zich te realiseren, dat de streptokokkeninfecties onder de algemene bevolking plotseling kwaadardiger kunnen worden, al of niet gepaard gaand met een toename van de late complicaties (Siegel e.a. 1955, de Haas e.a. 1961, Black e.a. 1961 en Zimmerman e.a. 1962). Deze situaties vragen uiteraard een andere benadering dan de endemische streptokokkenkeelontsteking onder de algemene bevolking. Hierop zal nader worden teruggekomen.

De beantwoording van de vraag, of penicillinetherapie bij alle of eventueel een gedeelte van de gevallen van streptokokkenkeelontsteking een verantwoorde behandeling is, hangt, behalve van de frequentiecijfers voor de late complicaties, ook af van de voor- en nadelen

aan de behandeling zelf verbonden. De meeste auteurs zijn ervan overtuigd, dat penicillinetoediening de klinische genezing versnelt, waarbij de verschillende toedieningsvormen in de naar duur en dosering verschillende therapieschema's gelijkelijk voldeden (Chapple e.a. 1956, Brumfitt e.a. 1957 en Breese e.a. 1957). Gezien de korte duur van dit ziektebeeld en de, althans in dit onderzoek, geringe frequentie van purulente complicaties bij onbehandelde of met sulfonamide behandelde gevallen (1,2 %), lijkt dit echter voor de meeste patiënten nauwelijks een dwingende reden. Men zou in dit opzicht de penicillinetherapie kunnen beperken tot die gevallen, waarbij zich een purulente complicatie dreigt te ontwikkelen of tot hen, bij wie na twee of drie dagen nog geen duidelijke verbetering optreedt. In het eigen onderzoek bedroeg het percentage voor deze twee categorieën — beiden met een sulfonamidetherapie behandeld — respectievelijk: 0,6 en 2,4. Een van de belangrijkste voordelen aan penicillinetherapie verbonden is echter de preventie van de niet bacteriële, late complicaties, vooral acuut reuma. Voor deze doelstelling zijn de dosering en de duur van de behandeling van groot belang. Het bleek dat benzathine penicilline-G, parenteraal toegediend — en wel 600.000 E bij kinderen jonger dan 12 jaar en 1.200.000 E bij oudere kinderen en volwassenen — veruit de beste toedieningsvorm was (Wannamaker e.a. 1951, Denny e.a. 1953, Mohler e.a. 1955, 1956, Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis 1955, Brooks e.a. 1960, Fraser 1962 en Fraser e.a. 1963). Op grond van de resultaten van deze onderzoekers kan men stellen, dat met deze therapie de frequentiecijfers voor het optreden van acuut reuma met 90 tot 95 % gedrukt kunnen worden, doch mogelijk ter voorkoming van acute nefritis een wat minder gunstig resultaat wordt bereikt.

Uitgaande van de in dit onderzoek benaderde waarde van 0,4 % voor het frequentiecijfer van acuut reuma, kan de volgende redenering worden opgesteld: De huisarts kan op grond van de klinische symptomen geen onderscheid maken tussen keelontstekingen, waarbij wel of waarbij geen streptococci aanwezig zijn. Doch zelfs indien hij een bacteriologisch onderzoek zou laten verrichten, bedraagt het aantal patiënten met op deze wijze gediagnosticeerde streptokokkenkeelontsteking slechts ongeveer 2,5 per honderd personen per jaar in de leeftijdsklasse van 6 tot 50 jaar. In een populatie van 1.000.000 personen, behorend tot deze leeftijdsklasse, zullen dus per jaar 25.000 patiënten met een keelontsteking en een positieve cultuur op streptococci voorkomen, waarvan, zoals bovenvermeld, ongeveer 55 % (dus 13.750) 'bewezen' streptokokkeninfecties zouden zijn. Waar het frequentiecijfer voor acuut reuma na onbehandelde streptokokkeninfecties 0,4 % zou bedragen, zouden bij dit aantal infecties 55 gevallen

van acuut reuma kunnen ontstaan. Door een adequate penicilline-therapie van één injectie benzathine penicilline-G zouden hiervan 90 %, dus ongeveer 50 gevallen, kunnen worden voorkomen. De prognose van het acuut reuma is naar alle waarschijnlijkheid veel gunstiger dan uit vroeger door Bland e.a. (1951) vergaarde cijfers blijkt. Op grond van hun onderzoek mocht toen worden gesteld, dat 20 jaar na de eerste aanval een derde deel van patiënten reeds gestorven was, een derde deel een klepgebrek had, waarvan de helft op dat tijdstip reeds invalide was, terwijl slechts een derde geen klinische afwijkingen vertoonde. De gunstige prognose van het acuut reuma kan echter alleen worden bereikt door deze patiënten een continue profylaxe met penicilline of een sulfonamide te geven. Hierbij wordt eveneens aan benzathine penicilline-G, één injectie per maand, de voorkeur gegeven. De tijdsduur, waarover deze profylaxe moet worden toegediend, staat nog niet vast, doch een gemiddelde duur van tien jaar na de eerste aanval lijkt geen overdreven richtlijn. Waar uit het eigen onderzoek bleek, dat streptokokkenkeelontsteking, hoewel met het stijgen der jaren iets afnemend in frequentie, pas na het vijftigste levensjaar weinig frequent meer voorkomt, zou zelfs geconcludeerd kunnen worden, dat zulk een profylaxe vaak nog over een aanmerkelijk langere periode zou moeten worden doorgevoerd. Bij een tijdsduur van tien jaar betekent dit, dat bij achterwege laten van een aanvangelijke penicillinetherapie in de onderstelde bevolkingsgroep de 50 personen, bij wie acuut reuma had kunnen worden voorkomen in totaal ($50 \times 10 \times 12$) 6000 injecties benzathine penicilline-G zullen moeten ontvangen en bij een twintig jaren durende profylaxe het tweevoud hiervan.

Aan penicillinetherapie is risico verbonden, al is dit, zoals hierna zal worden uiteengezet, van geringe omvang. De vraag luidt nu: Moet men 25.000 patiënten met een streptokokkenkeelontsteking, die alleen door bacteriologisch onderzoek uit de 40.000 patiënten met keelontsteking te selecteren zijn, adequaat met penicilline behandelen, om te voorkomen, dat aan 50 patiënten in totaal 6000 maandelijks injecties — of mogelijk het tweevoud hiervan — moeten worden toegediend ter voorkoming van een recidief van acuut reuma?

Zelfs indien de arts al zijn patiënten met een streptokokkenkeelontsteking adequaat zou behandelen, zouden de gevallen van acuut reuma, die volgen na zeer lichte of subklinische gevallen van streptokokkenkeelontsteking niet kunnen worden voorkomen. Zijn bijdrage aan de preventie van deze complicatie zal hierdoor altijd beperkt blijven. Op grond van de elders in dit hoofdstuk (blz. 93) berekende cijfers zou hierin de oorzaak kunnen zijn gelegen van het feit, dat tegenover de 50 gevallen van acuut reuma, die de huisarts bij een populatie van 1.000.000 inwoners in de leeftijdsklasse van 6 tot 50

jaar zou kunnen voorkòmen, er nog ongeveer 300 zouden kunnen ontstaan, die hij niet had kunnen voorkomen.

De nadelen van penicillinetherapie zijn van tweeërlei aard, namelijk de sensibilisatie en de mogelijke vervanging van penicillinegevoelige microben door ongevoelige micro-organismen. Breese e.a. (1957) vonden bij een onderzoek naar allergie voor penicilline slechts lichte reacties bij 0,9 % van een groep van 448 kinderen, waaruit tevoren diegenen waren verwijderd, van wie bekend was, dat zij overgevoelig waren voor penicilline. Brown e.a. (1961) registreerden de allergische reacties van een groep van 35.496 patiënten van klinieken voor geslachtsziekten, die met penicilline werden behandeld. Het percentage patiënten met reacties bedroeg 0,72. De verdeling hiervan was als volgt: 0,57 % urticaria, 0,11 % anafylaxie — waarvan een derde als matig tot ernstig werd beschouwd — en 0,04 % serumziekte. Er was geen enkel geval bij met dodelijke afloop. Het aantal onderzochte personen in deze beide groepen is klein in vergelijking met de onvoorstelbare hoeveelheden penicilline, die worden gebruikt. Herell (1958) deelt mede, dat de jaarlijkse voor patiënten bestemde produktie van penicilline in Amerika, ongeveer 200 ton bedraagt, hetgeen het equivalent is van meer dan twee biljoen doses van 300.000 E. Uit een onderzoek ingesteld op instigatie van de Food and Drug Administration in Amerika, gepubliceerd door Welch e.a. (1957) bleek, dat in 3,5 jaar tijds in een groot aantal ziekenhuizen, die tezamen ongeveer een derde deel van Amerika bestreken, 793 gevallen van anafylactoïde shock tengevolge van penicilline waren gezien, waarvan 10 % een dodelijke afloop had. Op grond van deze cijfers kan men dus aannemen, dat in Amerika per jaar ongeveer 800 gevallen van 'penicillineshock' voorkomen op bovenvermelde hoeveelheid penicilline, welke daar per jaar gebruikt wordt. Feinberg e.a. (1956) en Güthe e.a. (1958) menen echter op grond van verschillende onderzoeken, dat het aantal gevallen van penicilline allergie met fatale afloop veel hoger moet zijn, dan officieel bekend is. In een W.H.O.-rapport (1958) werd op grond van de literatuercijfers de frequentie van de anafylactoïde shock berekend op één geval per 300.000 behandelingen, waarvan 10 % een dodelijke afloop zou hebben. Deze meningen onderstrepen ongetwijfeld, dat, hoewel de ernstige overgevoeligheidsreacties uiterst zelden voorkomen, slechts om gegronde redenen het indicatiegebied voor penicilline mag worden uitgebreid.

Over het andere nadeel van penicillinetherapie, namelijk de vervanging van de voor dit antibioticum gevoelige micro-organismen door ongevoelige, zijn verschillende onderzoeken verricht bij kinderen, die wegens een doorgemaakte aanval van acuut reuma profylactisch

penicilline kregen. Harris e.a. (1962) vonden bij een groep van deze kinderen bij 48 % penicilline resistente staphylococci, terwijl dit percentage in de controlegroep 8 bedroeg. Naiman e.a. (1963) vonden evenwel géén resistente staphylococci in twee van dergelijke groepen, doch zij vonden wel in de penicilline profylaxiegroep significant meer stammen van *Streptococcus viridans*, die resistent waren voor een penicillinetiter van 2 E per ml. Dit micro-organisme heeft in het algemeen weliswaar geringe pathogene betekenis, doch bij een eventueel ontstaande subacute bacteriële endocarditis op een reumatisch klepgebrek kan de infectie met de resistente stam toch wel grote moeilijkheden geven. Naiman e.a. zochten de oorzaak van het verschil tussen het vóórkomen van penicilline resistente staphylococci in hun onderzoek en dat van Harris e.a. in de mate van contact met ziekenhuizen. In 1953 werden in mijn praktijk 50 stammen van *Staphylococcus aureus* verzameld bij patiënten met infecties van cutis en subcutis (Goslings e.a. 1955). Hiervan bleek toen 4 % ongevoelig te zijn voor penicilline. Vanaf 1959 tot 1964 werd dit onderzoek herhaald, eveneens in mijn praktijk, waarbij 100 stammen van *Staphylococcus* op dezelfde wijze werden verzameld bij patiënten, die allen tot een verschillend gezin behoorden¹. Tevens werd toen nagegaan of de betrokken patiënten gedurende de aan het onderzoek voorafgaande periode direct of indirect contact hadden gehad met een ziekenhuis en of zij in deze periode antibiotica hadden toegediend gekregen. Van de geïsoleerde stammen was 21 % penicilline resistent. 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 gering ($P = 0,90-0,80$). Daarentegen werden bij patiënten, die antibiotische therapie kregen (niet uitsluitend penicilline), significant meer penicilline resistente stammen gevonden ($P = 0,010-0,005$).

Simon e.a. (1963) en Bernstein e.a. (1964) wezen er bovendien op, dat in de pharynx voorkomende penicillinase vormende staphylococci een vermindering van het effect van penicilline op eveneens aanwezige streptococci kunnen teweegbrengen.

Resumerend kan men stellen, dat als voordelen van penicilline kunnen worden aangemerkt het praktisch atoxisch zijn van dit antibioticum, de snelle klinische genezing van de streptokokkenkeelontsteking en het vermogen tot eradicatie van de streptococci bij adequate dosering, waardoor de kans op contact-infecties gering wordt en althans ten aanzien van acuut reuma de preventieve werkzaamheid onomstotelijk vaststaat. De nadelen van deze therapie zijn enerzijds de sensibilisatie met de daaruit voortvloeiende allergische reacties,

¹ Wordt gepubliceerd.

die evenwel weinig frequent voorkomen (ongeveer 1 %) en in ernstige vorm zeer zeldzaam zijn, en anderzijds de vervanging van penicilline gevoelige microben door hiervoor ongevoelige micro-organismen.

Een therapie-advies dient afgestemd te zijn op deze voor- en nadelen en bovendien op een aantal feiten over de keelontsteking, zoals deze uit de literatuur en ten dele ook uit dit onderzoek naar voren zijn gekomen. De voornaamste hiervan, althans ten aanzien van een oordeelsvorming over de therapie, kunnen als volgt worden samengevat. Door bacteriologisch onderzoek wordt slechts ongeveer 80 % van de werkelijk aanwezige streptococci gevonden, althans bij éénmalig kweken. Bij ruim 60 % van de keelontstekingen worden streptococci geïsoleerd, terwijl maximaal 55 % van deze stammen inderdaad het causale agens is. Op grond van de klinische verschijnselen zijn deze echte streptokokkenkeelontstekingen niet te onderscheiden van keelontstekingen met een andere oorzaak. De huisarts ziet waarschijnlijk slechts 15 % van alle patiënten met een streptokokkenkeelontsteking, zodat zijn bijdrage tot de preventie van acuut reuma beperkt is. De frequentie van acuut reuma na onbehandelde 'bewezen' streptokokkeninfecties blijkt ongeveer 0,4 % te zijn.

Op grond van deze feiten lijkt het niet gewettigd ten aanzien van de keelontsteking te handelen volgens 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. De afwijking van deze richtlijnen betekent evenwel niet, dat deze therapie geheel wordt verworpen. Bij de navolgende indicaties is adequate penicillinebehandeling zinvol of zelfs noodzakelijk:

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 verworven 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, waar een der gezinsleden acuut reuma of acute glomerulonefritis heeft doorgemaakt;
7. een keelontsteking bij patiënten, bij wie 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 tijdens een epidemie in een gesloten gemeenschap, waarin jonge mensen verblijven;
9. 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, 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 evenwel de hulp van een 'epidemiologisch' team onontbeerlijk zijn.

Gedurende de laatste decennia lijkt de virulentie van de Streptococcus te zijn afgenomen. Het weinig voorkomen van de klassieke roodvonk is mogelijk mede hieraan te wijten. De in dit onderzoek vermelde resultaten van een driejarig onderzoek, zullen waarschijnlijk de weerspiegeling zijn van de wijze, waarop ook in andere huisartspraktijken de streptokokkeninfectie zich manifesteert. Het is evenwel mogelijk, dat deze situatie verandert, zoals dit mogelijk is bij andere infectieziekten van microbiële of virale oorsprong.

Het zou daarom aanbeveling verdienen, dat ter vroegtijdige signalering van epidemieën, over geheel Nederland verspreid, medische 'peilstations' zouden verschijnen, en wel huisartspraktijken, waarvan de betrokken huisarts de plicht op zich neemt om regelmatig de betrokken instanties van de Volksgezondheid te rapporteren over de aard en de frequentie van bepaalde infectieziekten, welke in zijn praktijk voorkomen. Op deze wijze zal niet alleen het inzicht in de epidemiologie van deze infectieziekten zich verdiepen, doch zal tevens door de betrokken Gezondheidsorganisaties tijdig adviserend kunnen worden opgetreden. Een 'epidemiologisch' hulpteam dat daar, waar zulks nodig wordt geacht, direct ingezet kan worden om behulpzaam te zijn bij het verzamelen van het materiaal voor laboratoriumonderzoek en research, zou van grote waarde kunnen zijn.

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 geen 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 blijken 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 geen 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 voorkomen 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 leeftijds-klasse 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, waar bij 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 door-gemaakt;
 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 rhinorrhea, 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

municipal register. The more than 600 people in this sample were seen three times at 4-week intervals during the first three months of 1962. They were questioned about complaints of pain on swallowing in the four weeks preceding the examination and on each occasion a throat swab and blood were taken for bacteriological and serological determinations.

During the period of three years, 342 patients qualifying for study were seen. In two cases (0.6 %) an immediate change of therapy had to be made and in 10 (3 %) a change was required later. Streptococci were isolated in 61 % of the cases. This percentage did not differ for either sex or for the various age groups ($P = 0.40 - 0.30$). Women had significantly more pharyngitis ($P = 0.005 - 0.001$) and pharyngitis due to streptococci ($P = 0.050 - 0.025$). Contrary to this, relatively more streptococci were isolated from men in the random sample, both in the age group 6—19 years ($P = 0.050 - 0.025$) and in the age group 20—39 years ($P = 0.010 - 0.005$). In the age group of 40 and over this difference was no longer significant ($P = 0.25$).

The distribution of patients with streptococcal pharyngitis over the various age groups differed significantly from that of the practice population ($P < 0.0005$). This difference was caused on the one hand by a relative excess of patients in the 6—19 age group (54.7 % of the total number of cases) and on the other by the low incidence of cases in the age groups of 50 years and over (3.2 % of the total). The incidence for the 20—49 age group was 42.1 %. The distribution over the various age groups of patients with pharyngitis negative for streptococci did not differ significantly from that of patients with streptococcal pharyngitis ($P = 0.90 - 0.80$). The prevalence of all cases of pharyngitis seen by the general practitioner was 3.2 per 100 inhabitants per year; the prevalence of streptococcal pharyngitis was 2.0 per 100 inhabitants per year. In the random sample, however, a sharp decrease in streptococcal carrier rate was found in persons of 20 years or older.

Two hundred and seventy persons suffered one attack of pharyngitis during the period of the study, and 30 patients had a total of 72 attacks of pharyngitis. One hundred and seventy one (63 %) of these 270 infections were caused by streptococci, as were 40 (55 %) of the 72 infections. This difference is not significant ($P = 0.30 - 0.20$).

Eleven of the 342 cases of pharyngitis were excluded from the analysis of the epidemiology of pharyngitis within the family because they belonged only temporarily to families of the practice population. Of the remaining 331 cases of pharyngitis, 204 attacks (61 %) occurred in 162 patients living in 72 families, while the remaining 127 cases occurred in 127 patients, each belonging to a separate family. In total,

199 families (22.5 %) of the 881 families in the practice population suffered one or more attacks of pharyngitis. The family population, comprising 4012 persons, included those of the 0—6 year age group.

The observed number of families with pharyngitis (199) differed significantly from the expected number of families (242) ($P = 0.025 - 0.010$). The expected number of families was calculated from the number of patients infected one or more times, the incidence being 7.2 % of the total number of persons in the family population (4012). The difference from the expected number was caused by a relative excess of cases in families of 6 or more. Similarly, a relatively greater incidence of streptococcal pharyngitis was found in these families.

This phenomenon is probably produced by the fact that of the 262 families with 6 persons or more, 225 (85.8 %) had children of school-age, while only 132 (21.3 %) of the 619 families with less than 6 members had children attending school. Hence, the percentage of children between 4 and 15 years of age was much greater in families of 6 or more members and in this age group a relative excess of cases of pharyngitis was observed.

Two other factors that might have been of influence upon the higher incidence in larger families were analysed: 'consumption of medical care' and economic status. 'Consumption of medical care' was qualified as 'high' when a family was visited monthly over a period of 18 months by the general practitioner. However, 'consumption of medical care' tended to decrease with increase in family size. Pharyngitis occurred in 23 % of the families with 'high consumption of medical care' while 22 % of the remaining families contracted pharyngitis.

Economic status was measured according to whether or not the family was enrolled in a compulsory sick-fund. No correlation was found between family size and compulsory insurance, the average of insured families being above 70 %. Of the families in the sick-fund, 24 % had had one or more cases of pharyngitis, while in 18 % of the families not compulsorily insured pharyngitis occurred. Hence, neither of these factors exerted any influence upon the higher incidence of pharyngitis in larger families. It is difficult to determine which of the following factors has the greatest influence upon this phenomenon: age distribution, school attendance, or family size itself.

The distribution of pharyngitis patients, irrespective of the bacteriological results, showed a marked seasonal peak in the fall during the first two years of the study. During these fall peaks the incidence of streptococcal cases among all cases of pharyngitis was 73 % and 92 % for the first and second years respectively, while this figure fluctuated during the remaining part of the study, being at its lowest

at 33 %. During each of the two seasonal peaks one type of *Streptococcus pyogenes* was cultured with a relatively high incidence. The two predominant types were therefore considered to be epidemic (Type 1 and Type 6). On the other hand, streptococci Type 12 were isolated during the entire three-year period with increasing incidence, 14, 28 and 50 % for the 3 successive years.

Although Type 1 and Type 6 streptococci were not isolated in patients after the epidemic increase, they were found in throat swabs of people in the random sample. The relatively high incidence of Type 12 streptococci in patients during the third year was reflected in persons in the random sample.

The distribution among the various age groups of the epidemic Types 1 and 6 differed from the distribution of the other types. Type 1 was isolated with a higher frequency from patients of 40 years and older ($P = 0.050-0.025$), while Type 6 showed a higher incidence in the age group 6 to 19 years, the difference being not quite significant ($P = 0.10-0.05$). The distribution of Type 12 was similar to that found for the other types.

A significant change in antistreptolysin-O (ASO) titre was found in 31 (44 %) of the 71 patients in the control group from whom streptococci were isolated. In patients in the control group with Type 1 infections the percentage of significant ASO changes was 36, and in patients with Type 6 infections 45. The epidemic types therefore did not differ in this respect from the other types. Eight percent of the patients in the control group from whom Type 12 streptococci were isolated in the third year showed a significant ASO change. This difference was significant ($P = 0.025-0.010$) with respect to the ASO changes in patients with other types. One (6 %) of the 17 patients in the control group from whom no streptococci were isolated showed a significant change in ASO titre.

There was a striking difference between adequate penicillin treatment with injections of benzathine penicillin G and oral penicillin V with respect to the eradication of streptococci from the throat, the patients treated with benzathine penicillin G harbouring 1 % and 5 % streptococci on the 10th and 30th day of follow-up respectively, while these percentages were 38 % and 33 % respectively in the case of oral penicillin V given for a period of 6 days or less ($P = 0.005-0.001$). In the control group, streptococci were isolated in 91 % and 80 % at the respective examinations, and this again differed significantly from the results in the total penicillin group ($P < 0.0005$). In 9 (7.5 %) of 120 patients in the control group from whom a throat swab was obtained on three occasions, either a change of streptococcal type was encountered or, after the first throat swab had been negative, a positive culture was found at the follow-up. The change rate of 7.5

per 100 persons per month gives a rate of 0.9 acquisitions per person per year. There was a strict correlation between carrier state of the same type of *Streptococcus pyogenes* and the antibody response, the percentage change in ASO titre being higher in patients who had carried their streptococcus for a longer period.

The treatment given the patient also had an effect on the erythrocyte sedimentation rate (ESR). Of the patients who received penicillin treatment, only 13 % showed an ESR of 11 mm or higher; in the control group this was the case in 50 % ($P = 0.010-0.005$). No difference between treatment groups was found for patients who did not harbour streptococci. Patients in the control group from whom streptococci were isolated showed a significantly higher ESR, than those who did not carry streptococci ($P = 0.010-0.005$).

About 85 % of the patients with streptococci had fever, exudate, or anterior cervical adenitis as an additional symptom; about 75 % showed a combination of exudate and anterior cervical adenitis; about 70 % had a combination of fever and exudate of fever and anterior cervical adenitis; and only approximately 55 % showed a combination of all three symptoms. Of the patients from whom no streptococci were isolated, 45 % showed exudate as an additional symptom either without or combined with anterior cervical adenitis, and about a third of these patients showed a combination of all three symptoms. All the syndromes that can be composed of combinations of the above-mentioned symptoms occurred more often in patients with streptococci than without. These differences are significant except for the syndrome consisting of soreness on swallowing, redness of the throat, fever, exudate, and anterior cervical adenitis ($P = 0.10-0.05$). None of the syndromes could be considered specific for streptococcal pharyngitis, since the incidence of streptococci in the various syndromes showed very little variation. Contrary to expectation, the above-mentioned syndromes were found less frequently in control group patients with streptococcal pharyngitis who showed a significant ASO change as compared with the corresponding patients without a significant ASO change. The difference, however, is not significant and could be considered fortuitous.

Tonsillectomized patients showed less exudate ($P = 0.025-0.010$), less anterior cervical adenitis ($P = 0.025-0.010$), and less combined exudate and anterior cervical adenitis ($P = 0.050-0.025$) than did the patients with tonsils. The difference in incidence of streptococci in these two groups of patients is just below significance ($P = 0.10-0.05$), but a significantly lower incidence of streptococci was found in tonsillectomized persons in the random sample ($P = 0.050-0.025$).

Two (0.6 %) of the 342 patients developed a rash similar to that found in scarlet fever; in one case streptococci Type 14 were cultured,

in the other no bacteriological examination was performed. Both belonged to the group treated with penicillin. Four patients (1.2 %) in the control group showed suppurative complications. In two of them this did not constitute a reason to alter the treatment, the complications being in one case a peritonsillar abscess on the 6th day of illness and in the other an otitis media on the third day of illness. The throat swabs of the former yielded no streptococci; from those of the latter streptococci Type 1 were isolated. In the other two cases a peritonsillar infiltrate and an imminent phlegmone of the finger gave cause to change the treatment; in both cases one intramuscular injection of 1,200,000 U benzathine penicillin G, combined with 600,000 U procaine-penicillin twice daily for 5 days was instituted. From the throat swabs of the former case Type 9 streptococci and of the latter *Staphylococcus pyogenes* with positive reaction for coagulase were cultured. In 8 cases treatment was changed during the course of illness because of persistence or aggravation of the complaints. All these cases belonged to the control group, and in all instances one injection of benzathine penicillin G was given. Streptococci were isolated from 7 of these cases.

During the period of the study two boys, both 9 years old, and one adult woman of 35 years had a primary attack of rheumatic fever as evaluated by the modified Jones criteria. None were known to have had a previous attack of rheumatic fever or to have shown the presence of inactive rheumatic carditis, although all had belonged to the practice population for a considerable time. All had had complaints suggestive of a pharyngitis 2 to 6 weeks previously, but had not consulted the physician for their very mild symptoms. Streptococci (Type 6 and Type 2) were isolated from the throats of the two boys, but not from the swab of the female patient who had already received penicillin treatment. Type 6 streptococci were epidemic at the time, but Type 2 streptococci had not previously been isolated from patients with pharyngitis, although this case of rheumatic fever did not occur until the third year of study. All three patients recovered without residual cardiac symptoms.

Three possible cases of rheumatic fever were observed, one in a man of 50 years and two in boys of 6 and 10 years. They all showed three 'minor' Jones criteria: arthralgia, elevated ESR, and a positive throat swab for streptococci. The streptococci isolated belonged to epidemic Types 1 and 6. All three patients had complained of a sore throat 10 to 26 days prior to the attack of arthritis, but only the adult male patient had been seen for this qualifying pharyngitis and had been allocated to the control group. For 5 days he was treated with sulfonamides, but on the 10th day of follow-up, benzathine penicillin G treatment was instituted because of migratory polyarthritis.

During the three-year period two patients were seen with acute haemorrhagic glomerulonephritis. The first case was a man of 21 years who had had a previous attack of nephritis in 1945. Sixteen days earlier he had consulted the doctor for a sore throat without pain on swallowing. No throat swab was taken and he was not treated with antibiotics. The second case was a little girl of 11 years who had been tonsillectomized three years previously. She herself did not suffer from pharyngitis, but her brother had been seen 14 days earlier with a pharyngitis from which streptococci Type 14 were isolated. He was treated with one injection of 600,000 U benzathine penicillin G since he had been allocated to the penicillin group. Type 14 streptococci were also isolated from the throat swab of the girl.

Subclinical cases with proteinuria and/or erythrocyturia at the follow-up examinations could be considered as possible or subclinical cases of acute nephritis. During the first 2 years of the study the incidence of proteinuria was significantly higher in patients with Type 12 streptococcal pharyngitis than in patients with other types of streptococci ($P = 0.010-0.005$). Similarly, the incidence of proteinuria was higher in patients with streptococcal pharyngitis than in those without streptococci ($P < 0.001$). In the third year of the study the relative incidence of Type 12 streptococci increased considerably, but in this year no cases of proteinuria were found in patients infected with this type and the significant differences therefore disappeared. The incidence of Type 12 proteinuria during the first two years of study differs significantly at the 1 % level from the incidence of proteinuria due to this type during the third year. In the total period of study, 2 (2 %) of the 122 patients negative for streptococci showed erythrocyturia. This symptom was found in 3 (5 %) of the 62 patients with Type 12 infections and in 3 (2 %) of the 135 patients with other types of streptococci. The difference between these last two groups of patients is not significant ($P = 0.20$). In all patients with proteinuria and/or erythrocyturia these abnormalities disappeared within half a year after diagnosis and none of these patients showed an elevated blood pressure.

The magnitude of subclinical pharyngitis could be evaluated from the data obtained in the random sample study. A total of 445 persons were seen three times; three throat swabs and at least two blood samples were obtained from each; and on each occasion all were asked whether they had had pain on swallowing during the four weeks preceding that examination. The question about pain on swallowing was answered affirmatively by 25 %. Of the 120 persons with a positive culture for streptococci, 20 (17 %) reported this complaint, as did 91 (28 %) of the 325 persons negative for streptococci. The difference between these two groups is significant ($P = 0.025-0.010$). Of the

14 respondents with a positive culture and significant ASO change, 3 (21 %) had had pain on swallowing; of the 292 respondents with a negative culture and no change in ASO titre, 79 (27 %) had had pain on swallowing. However, the difference between these two groups is not significant ($P = 0.70-0.60$). Therefore, a negative correlation was found between the presence of sore throats and the incidence of streptococci during the period of random sampling. This might be due to the higher incidence of viral upper respiratory tract infections during the first three months of the year. A significant change in ASO titre was observed in 14 (12 %) of the 120 respondents with a positive throat swab and in 33 (10 %) of the 325 respondents with a negative culture. These percentages are about equal for the two groups ($P = 0.70-0.60$).

Fourteen (or 3.1 %) of the 445 respondents showed a positive culture for streptococci and a significant ASO change. The practice population of age 6 and older comprised 3916 persons during the period of random sampling. On the assumption that the sample was representative for the total population, 3.1 % or 120 persons could be expected to have a positive throat swab for streptococci and a significant ASO change. However, during the period of random sampling only 17 patients consulted their doctor for streptococcal pharyngitis. If none of them had received penicillin treatment, 8 (44 %) would presumably have shown a significant change in ASO titre similar to the figures found in the control group. Added to the 120 persons who were not seen by the doctor, this means that only 6 % of the theoretically available number of patients suffering from pharyngitis consulted their physician during the period of random sampling. In the same period the number of patients seen for pharyngitis was lower than the mean prevalence for the total period of study, the latter being 3.2 per 100 inhabitants per year for all cases of pharyngitis and 2.0 per 100 inhabitants per year for streptococcal pharyngitis. Accepting these prevalence figures for the period of random sampling as well, not 6 % but 15 % would have consulted their doctor and therefore about 85 % would have been 'missed'.

The probable percentage of patients not seen by the doctor can also be calculated from the infection rate of streptococcal pharyngitis per 100 inhabitants per year. According to the results of various authors, the infection rate for pharyngitis due to streptococci is found to be 20.5 per 100 persons per year for the age group 6-19 years when the chosen population is intensively followed for at least one year. In the present study 3.2 infections per 100 persons per year in the age group of 6-19 years were seen by the doctor and therefore the percentage of patients not seen could be calculated to be approximately 85 %. The percentage of 'not seen' patients also included the 3 cases

of rheumatic fever and the one of acute nephritis. Calculated from the expected number of patients with reason to consult their doctor, the attack rates for rheumatic fever and acute glomerulonephritis could be estimated to be 0.4 % and 0.1 % respectively.

Before any comment regarding the advisability of penicillin treatment can be made, the advantages and disadvantages of this type of treatment require careful consideration. This antibiotic has the advantages of a relative lack of toxicity, rapid clinical recovery in cases of streptococcal pharyngitis, and effective eradication of streptococci when administered in adequate dose. As a result of eradication, the risk of spread of infection between persons is considerably decreased and the preventive action with respect to rheumatic fever is established beyond doubt. The disadvantages of penicillin treatment are the risk of sensitization and the replacement of penicillin-sensitive micro-organisms by resistant strains. The latter aspect has been confirmed for the incidence of penicillin resistant strains of *Staphylococcus pyogenes* isolated from patients with cutaneous and subcutaneous infections belonging to the practice population. Between 1953 and 1963 the incidence of resistant strains increased from 4 % to 21 %. In patients with antecedent hospital contact this percentage was higher than in those without hospital contacts, although the difference was not significant ($P = 0.90-0.80$). Of those patients from whom resistant strains were isolated, a significantly higher percentage had had previous antibiotic treatment as compared with those who carried non-resistant strains ($P = 0.010-0.005$).

Regardless of the fact that the general practitioner is unable to detect the cases of pharyngitis due to streptococci among all cases of pharyngitis on purely clinical grounds, our advice with respect to the treatment of streptococcal pharyngitis departs from the directives given by the COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS (1955) according to which 'all infections caused by streptococci have to be treated adequately with antibiotics, preferably penicillin'.

In our opinion, the results of the present study indicate the advisability of modifying these directives for the following reasons:

1. In only 80 % of the cases with streptococcal pharyngitis are these micro-organisms recovered from the throat swab.
2. In maximally 55 % of the patients with pharyngitis from whom streptococci are isolated this micro-organism constitutes the causative agent, but these patients cannot be predicted by clinical judgement alone.
3. Since only 15 % of all patients with streptococcal pharyngitis consult their doctor for their complaints, his contribution to the prevention of rheumatic fever will remain a limited one.

4. The low attack rate of rheumatic fever after untreated, proven streptococcal pharyngitis does not justify the risk of exposing the patient to the disadvantages of penicillin treatment even though such effects are relatively infrequent, and in severe form, very rare.

When penicillin treatment is given, it should be done adequately, i.e. the proper dose administered over 10 days.

Our divergence from the directives of the COMMITTEE ON PREVENTION OF RHEUMATIC FEVER AND BACTERIAL ENDOCARDITIS is not meant to imply that penicillin treatment should be discarded for all cases of streptococcal pharyngitis.

This treatment is indicated in the following cases:

1. For severe pharyngitis, in view of the rapid clinical improvement.
2. Pharyngitis patients who have previously suffered an attack of rheumatic fever, chorea, or acute haemorrhagic glomerulonephritis.
3. Pharyngitis in patients under 50 years with acquired or congenital heart disease, since it is imperative to avoid any additional heart lesion in such patients.
4. Patients and the family contacts of patients suffering from classical scarlet fever.
5. Patients and the family contacts of patients with an acute haemorrhagic glomerulonephritis.
6. Pharyngitis patients living with families of which one or more members have suffered an attack of rheumatic fever or acute haemorrhagic glomerulonephritis.
7. Pharyngitis patients who can be expected to have decreased resistance to infections (e.g. patients under corticosteroid therapy, leukaemia patients, and patients suffering from hypo- or agammaglobulinaemia).
8. Pharyngitis patients living in more or less closed communities in which young people are boarded, specially when an epidemic increase is observed.

As a general recommendation lastly, when sudden increases in the number of patients with rheumatic fever and acute glomerulonephritis are encountered in certain areas of the country, not only should the patients and their family contacts be treated with penicillin but a simultaneous bacteriological and serological investigation should also be initiated in both the diseased families and the local schools. For this special type of survey an 'epidemiological team' is indispensable.

- ARDELEAN, I., C. BALDOVIN-AGAPI, C. IENISTEA, A. PETRESCO, V. DUMITRESCO, O. PASOLESKO, T. GRIGORIU, A. PTEANCO, R. KLEIN, F. NEGRU et E. VASILIU, Observations sur les porteurs de streptocoques hémolytiques, dans des collectivités d'enfants, à caractéristiques épidémiologiques variées, *Arch. roumaines de path. expér. et de microbiol.* 19: 527, 1960
- BADGER, G. F., J. H. DINGLE, A. E. FELLER, R. G. HODGES, W. S. JORDAN Jr. and C. H. RAMMELKAMP Jr., A study of illness in a group of Cleveland families. II. Incidence of the common respiratory diseases, *Amer. J. Hyg.* 58: 31, 1953
- BERNHARD, G. G. and G. H. STOLLERMAN, Serum inhibition of streptococcal diphosphopyridine nucleotidase in uncomplicated streptococcal pharyngitis and in rheumatic fever, *J. clin. Invest.* 38: 1942, 1959
- BERNSTEIN, S. H., M. STILLERMAN and J. ALLERHAND, Demonstration of penicillin inhibition by pharyngeal microflora in patients treated for streptococcal pharyngitis, *J. Lab. clin. Med.* 63: 14, 1964
- BLACK, P. H., M. N. SCHWARTZ, J. T. SHARP, L. J. KUNZ, J. STOKES and R. B. MCFARLAND, Severe streptococcal disease. Observations during an epidemic occurring in Southern New England 1958—1959, *New Engl. J. Med.* 264: 898, 1961
- BLAND, E. F. and T. D. JONES, Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report on 1000 patients followed since childhood, *Circulation* 4: 836, 1951
- BLAND, E. F. and T. D. JONES, The natural history of rheumatic fever: a 20 year perspective, *Ann. intern. Med.* 37: 1006, 1952
- BREESE, B. B., Treatment of beta-hemolytic streptococcal infections in the home, *J. Amer. med. Assoc.* 152: 10, 1953
- BREESE, B. B. and F. A. DISNEY, Accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds, *Pediatrics* 44: 670, 1954
- BREESE, B. B. and F. A. DISNEY, Factors influencing spread of beta-hemolytic streptococcal infections within family group, *Pediatrics* 17: 834, 1956
- BREESE, B. B. and F. A. DISNEY, A comparison of intramuscular and oral benzathine penicillin G in the treatment of streptococcal infections in children, *Pediatrics* 51: 157, 1957
- BREESE, B. B. and F. A. DISNEY, Penicillin in the treatment of streptococcal infections, *New Engl. J. Med.* 259: 57, 1958
- BREESE, B. B. and F. A. DISNEY, Failure of penicillin and sulfonamide to prevent beta-hemolytic streptococcal infections, *Amer. J. Dis. Child.* 95: 359, 1958
- BRIMBLECOMBLE, F. S. W., R. CRICKSHANK, P. L. MASTERS, D. D. REID and G. T. STEWART, Family studies of respiratory infections, *Brit. med. J.* I: 119, 1958
- BROOKS, T. J. and T. I. MOE, Use of benzathine penicillin G in carriers of group A beta-hemolytic streptococci, *J. Amer. med. Assoc.* 160: 162, 1956
- BROWN, W. J., W. G. SIMPSON and E. V. PRICE, Reevaluation of reactions to penicillin in venereal disease clinic patients, *Publ. Hlth. Rep.* 3: 189, 1961
- BRUMFITT, W. and J. D. H. SLATER, Treatment of acute sore throat with penicillin, *Lancet* I: 8, 1957
- BRUMFITT, W., F. O'GRADY and J. D. H. SLATER, Benign streptococcal sore throat, *Lancet* II: 49, 1959

- CADNESS-GRAVES, B., R. WILLIAMS, G. J. HARPER and A. A. MILES, Slide-test for coagulase-positive staphylococci, *Lancet* I: 736, 1943
- CATANZARO, F. J., C. A. STETSON, A. J. MORRIS, R. CHAMOVITZ, C. H. RAMMELKAMP JR., B. L. STOLZER and W. D. PERRY, Symposium on rheumatic fever and rheumatic heart disease: role of streptococcus in pathogenesis of rheumatic fever, *Amer. J. Med.* 17: 749, 1954
- CHAPPLE, P. A. L., L. M. FRANKLIN, J. D. PAULETT, E. TUCKMAN, J. T. WOODALL, A. J. H. TOMLINSON and J. C. McDONALD, Treatment of acute sore throat in general practice, *Brit. med. J.* I: 705, 1956
- COBURN, A. F. and R. H. PAULI, Studies on relationship of streptococcus hemolyticus to rheumatic process. I. Observations on ecology of hemolytic streptococcus in relation to epidemiology of rheumatic fever, *J. Exp. Med.* 56: 609, 1932
- Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections, *Circulation* 11: 317, 1955
- CORNFELD, D., G. WERNER, R. WEAVER, M. T. BELLows and J. P. HUBBARD, Streptococcal infection in a school population: preliminary report, *Ann. intern. Med.* 49: 1305, 1958
- CORNFELD, D. and J. P. HUBBARD, A four-year study of the occurrence of beta-hemolytic streptococci in 64 school-children, *New Engl. J. Med.* 264: 211, 1961
- CORNFELD, D., J. P. HUBBARD, T. N. HARRIS and R. WEAVER, Epidemiologic studies of streptococcal infection in school children, *Amer. J. publ. Hlth.* 51: 242, 1961
- COULTER, J. E., Rheumatic fever and streptococcal illness in 2 communities in New York State, *Milbank Mem. Fund Quart.* 30: 341, 1952
- CZONICZER, G., M. LEES and B. F. MASSELL, Streptococcal infection. The need for improved recognition and treatment for the prevention of rheumatic fever, *New Engl. J. Med.* 265: 952, 1960
- DAIKOS, G. and L. WEINSTEIN, Streptococcal bacteriostatic antibody in patients treated with penicillin, *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.) 78: 160, 1951
- DENNY, F. W. JR., L. W. WANNAMAKER and E. O. HAHN, Comparative effect of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis, *Pediatrics* 11: 7, 1953
- DENNY, F. W., JR., Prophylaxis of streptococcal infections. In *Streptococcal infections: Symposium held at New York Academy of Medicine, February 25 and 26, 1953*. Edited by M. McCarty, 218 pp. New York: Columbia, 1954, p. 176
- DENNY, F. W., JR., W. D. PERRY and L. W. WANNAMAKER, Typespecific streptococcal antibody, *J. clin. Invest.* 36: 1092, 1957
- Editorial, *J. Amer. med. Ass.* 183: 138, 1963
- Editorial, *Brit. med. J.* I: 1495, 1963
- FEINBERG, S. M. and A. R. FEINBERG, Allergy to penicillin. Guest editorial, *J. Amer. med. Ass.* 1: 778, 1956
- FISK, A., The technique of the coagulase test for staphylococci, *Brit. J. exp. Path.* 21: 311, 1940
- FRASER, P. K., L. A. HATCH and K. E. A. HUGHES, A comparison between aspirin and antibiotics in the treatment of minor respiratory infections, *Lancet* I: 613, 1962
- FRASER, P. K., Benzathine penicillin in treatment of streptococcal pharyngitis, *Lancet* I: 265, 1962
- FRASER, P. K., G. N. SHELL, L. G. H. LE CLERQ and D. W. PRATT, A streptococcal case-finding and eradication program in naval recruits, *Lancet* I: 1045, 1963
- GOSLINGS, W. R. O., TIO LIONG HIEN and A. W. BOTS, Infecties met tegen antibiotica resistente staphylococci, *Ned. T. Geneesk.* 99: 415, 1955
- GRIFFITH, F., The serological classification of streptococcus pyogenes, *J. Hyg.* 34: 542, 1934
- GROSSMAN, B. J. and J. STAMLER, Potential preventability of first attacks of acute rheumatic fever in children, *J. Amer. med. Ass.* 183: 985, 1963
- GUTHE, T., O. IDSÖE and R. R. WILLCOX, Untoward penicillin reactions, *Bull. Wld. Hlth. Org.* 19: 427, 1958
- HAAS, P. K. DE en F. P. FLU, Epidemiologisch onderzoek naar aanleiding van een nephritis-epidemie in Midden-Zeeland, *Ned. T. Geneesk.* 105: 1369, 1961
- HARRIS, F. N., S. FRIEDMAN, K. A. HALLIDIE-SMITH, L. L. CORIELL and D. FABRIZIO, Occurrence of penicillin-resistant staphylococci in patients receiving penicillin orally for prophylaxis of recurrences of rheumatic fever, *Amer. J. Med.* 32: 545, 1962
- HARVEY, H. S. and M. B. DUNLAP, Upper respiratory flora of husbands and wives, *New Engl. J. Med.* 262: 976, 1960
- HARVEY, H. S. and M. B. DUNLAP, Seasonal prevalence of upper respiratory pathogens, *New Engl. J. Med.* 264: 684, 1961
- HARVEY, H. S. and M. B. DUNLAP, Risk to children exposed in home to respiratory bacteria, *Amer. J. Dis. Child.* 103: 777, 1962
- HAEVERKORN VAN RIJSEWIJK, M. J., De relatie van secretorstatus en bloedgroep tot infecties met streptococci groep A en hun niet-purulente complicaties. Med. Diss., Leiden, 1964
- HERELL, W. E., Hazards of antibiotic therapy, *J. Amer. med. Ass.* 168: 1875, 1958
- HOIGNÉ, R., Allergische und pseudoallergische Reaktionen auf Penicillinpräparate, *Acta Allerg.* 17: 521, 1962
- HOLMES, M. C. and R. E. O. WILLIAMS, Streptococcal infections among children in a residential home. I. Introduction and definitions: incidence of infection, *J. Hyg.* 56: 43, 1958
- HOLMES, M. C. and R. E. O. WILLIAMS, Streptococcal infections among children in a residential home. II. Potential sources of infection for individuals, *J. Hyg.* 56: 62, 1958
- HOLMES, M. C. and R. E. O. WILLIAMS, Streptococcal infections among children in a residential home. III. Some factors influencing susceptibility to infection, *J. Hyg.* 56: 197, 1958
- HOLMES, M. C. and R. E. O. WILLIAMS, Streptococcal infections among children in a residential home. IV. Outbreaks of infection, *J. Hyg.* 56: 211, 1958
- JAMES, W. E. S., G. F. BADGER and J. H. DINGLE, A study of illness in a group of Cleveland families. XIX. The epidemiology of the acquisition of Group A streptococci and of associated illnesses, *New Engl. J. Med.* 262: 687, 1960
- JONES, T. D., Diagnosis of rheumatic fever, *J. Amer. med. Ass.* 126: 481, 1944
- Jones Criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever, *Mod. Conc. cardiovas. Dis.* 24: 291, 1955
- KUYPERS, C. A., Tonsillitis acuta, *Huisarts en Wetenschap* 5: 38, 1962
- LANDSMAN, J. B., N. R. GRIST, R. BLACK, D. MCFARLANE, W. BLAIR and T. ANDERSON, 'Sore throat' in general practice, *Brit. med. J.* I: 326, 1951
- MCCARTY, M., The lysis of group A hemolytic streptococci by extracellular enzymes of *Streptomyces albus*. II. Nature of the cellular substrate attacked by the lytic enzymes, *J. exp. Med.* 96: 569, 1952
- MACDONALD, F. C. and I. H. WATSON, Sulphonamides and acute tonsillitis: controlled experiment in a Royal Air Force community, *Brit. Med. J.* I: 323, 1951
- MADSEN, T. and K. KALBAK, Investigations on rheumatic fever subsequent to some epidemics of septic sore throat (especially milk epidemics), *Acta path. microbiol. scand.* 17: 305, 1940
- MASTERS, P. L., W. BRUMFITT, R. L. MENDEZ and M. LIKAR, Bacterial flora of the upper respiratory tract in Paddington families, 1952-4, *Brit. med. J.* I: 1200, 1958
- MAXTED, W. R., Preparation of streptococcal extracts for Lancefield grouping, *Lancet* I: 255, 1948

- MEYER, R. J. and R. J. HAGGERTY, Streptococcal infections in families, *Pediatrics* 29: 539, 1962
- MILLER, J. M., S. L. STANCER and B. F. MASSELL, A controlled study of beta-hemolytic streptococcal infection in rheumatic families. I. Streptococcal disease among healthy siblings, *Amer. J. Med.* XXV: 6: 825, 1958
- MOFFET, H. L., H. G. CRAMBLATT and A. SMITH, Group A streptococcal infections in a children's home. I. Evaluation of practical bacteriologic methods, *Pediatrics* 33: 1, 1964
- MOFFET, H. L., H. G. CRAMBLATT and A. SMITH, Group A streptococcal infections in a children's home. II. Clinical and epidemiologic patterns of illness, *Pediatrics* 33: 11, 1964
- MOHLER, D. N., D. G. WALLIN and E. G. DREYFUS, Studies in the home treatment of streptococcal disease. I. Failure of patients to take penicillin by mouth as prescribed, *New Engl. J. Med.* 252: 1116, 1955
- MOHLER, D. N., D. G. WALLIN, E. G. DREYFUS and H. J. BAKST, Studies in the home treatment of streptococcal disease. II. A comparison of the efficacy of oral administration of penicillin and intramuscular injection of benzathine penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis, *New Engl. J. Med.* 254: 45, 1956
- MOZZICONACCI, P., CL. GERBEAUX, S. CARAVANO, S. GERBEAUX, J. LABONDE, S. RAHMAN, F. RABCYNSKA, E. ORSSAUD and P. VIROLLEAU, A study of group A hemolytic streptococcus carriers among school children. I. Material, methods and results of the studies, *Acta paediat.* 49: 711, 1960
- MOZZICONACCI, P., CL. GERBEAUX, S. CARAVANO, S. GERBEAUX, J. LABONDE, S. RAHMAN, F. RABCYNSKA, E. ORSSAUD and P. VIROLLEAU, A study of group A hemolytic streptococcus carriers among school children. II. Significance of the findings, *Acta paediat.* 50: 33, 1961
- MYERS, R. M. and G. KOSHY, Beta-hemolytic streptococci in survey throat cultures in an Indian population, *Amer. J. Publ. Hlth.* 51: 1872, 1961
- NAIMAN, R. A. and J. G. BARROW, Penicillin-resistant bacteria in the mouths and throats of children receiving continuous prophylaxis against rheumatic fever, *Ann. intern. Med.* 58: 768, 1963
- NICHOLAS, W. CH. and C. P. STEELE, Occurrence of groupable beta-hemolytic streptococci, *J. Amer. med. Ass.* 181: 197, 1962
- PERRY, W. D., A. C. SIEGEL, C. H. RAMMELKAMP Jr., L. W. WANNAMAKER and E. C. MARPLE, Transmission of group A streptococci. I. The role of contaminated bedding, *Amer. J. Hyg.* 66: 85, 1957
- PERRY, W. D., A. C. SIEGEL and C. H. RAMMELKAMP Jr., Transmission of group A streptococci. II. The role of contaminated dust, *Amer. J. Hyg.* 66: 96, 1957
- QUINN, R. W. and M. P. MARTIN, The natural occurrence of hemolytic streptococci in school children: a five-year study, *Amer. J. Hyg.* 73: 193, 1961
- RAMMELKAMP, C. H. Jr., L. W. WANNAMAKER and F. W. DENNY Jr., The epidemiology and prevention of rheumatic fever, *Bull. N.Y. Acad. Med.* 28: 321, 1952
- RAMMELKAMP, C. H. Jr., A. J. MORRIS, F. J. CATANZARO, L. W. WANNAMAKER, R. CHAMOVITZ and E. C. MARPLE, Transmission of group A streptococci. III. The effect of drying on the infectivity of the organism for man, *J. Hyg.* 56: 280, 1958
- RANTZ, L. A., M. MARONEY and J. M. DI CAPRIO, Infection and reinfection by hemolytic streptococci in early childhood. In *Rheumatic Fever: A Symposium held at the University of Minnesota on November 29, 30 and December 1, 1951*, under the sponsorship of the Minnesota Heart Association. Edited by L. Thomas, 349 pp., Minneapolis: Univ. of Minnesota Press, 1952, p. 90
- SASLAW, M. S. and M. M. STREITFELD, Group A hemolytic streptococci in relation to rheumatic fever, *Amer. J. Dis. Child.* 92: 550, 1956
- SASLAW, M. S. and M. M. STREITFELD, Recovery of beta-hemolytic streptococci from throats of mother and child: relationship to respiratory illness, *J. infect. Dis.* 104: 233, 1959
- SASLAW, M. S. and M. M. STREITFELD, Group A beta-hemolytic streptococci and rheumatic fever in Miami, Florida: I. Bacteriologic observations from October 1954 through May 1955, *Dis. Chest.* 35: 175, 1959
- SASLAW, M. S. and M. M. STREITFELD, Group A beta-hemolytic streptococci and rheumatic fever in Miami, Florida: IV. Correlation between school absenteeism, the isolation of beta-hemolytic streptococci and antistreptolysin O serum responses, *Dis. Chest.* 39: 92, 1961
- SHERWOOD, R. W., C. GRONBECK and F. W. DENNY Jr., Reactions from multiple injections of benzathine penicillin G, *J. Amer. med. Ass.* 165: 667, 1957
- SIEGEL, A. C., C. H. RAMMELKAMP Jr. and H. I. GRIFFEATH, Epidemic nephritis in a school population. The relation of hematuria to group A streptococci, *Pediatrics* 15: 33, 1955
- SIEGEL, A. C., Recognition of streptococcal infection in prevention of rheumatic fever and acute glomerular nephritis, *Illinois med. J.* 110: 113, 1956
- SIEGEL, A. C., E. E. JOHNSON and G. H. STOLLERMAN, Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. I. Factors related to the attack rate of rheumatic fever, *New Engl. J. Med.* 265: 559, 1961
- SIEGEL, A. C., E. E. JOHNSON and G. H. STOLLERMAN, controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. II. Behavior of the type-specific immune response, *New Engl. J. Med.* 265: 566, 1961
- SIMON, H. J. and W. SAKAI, Staphylococcal antagonism to penicillin G therapy of hemolytic streptococcal pharyngeal infection, *Pediatrics* 3: 463, 1963
- SRAMEK, J., Some factors influencing the incidence and spread of streptococcal infections in the population of a small village, *J. Hyg. Epidemiol. and Microbiol. (Czech)* 4: 300, 1960. (Presented at WHO-symposium on Laboratory and Epidemiological Studies of Streptococcal infections in Central Europe, Prague, Dec. 6-10, 1960.)
- STETSON, C. A., The relation of antibody response to rheumatic fever; in M. McCarty, *Streptococcal infections*, New York; Columbia University Press, 1954, p. 208
- STILLERMAN, M., S. H. BERNSTEIN, M. L. SMITH, S. B. GITTELSON and S. KARELITZ, Antibiotics in the treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: factors influencing the results, *Pediatrics* 25: 27, 1960
- STILLERMAN, M. and S. H. BERNSTEIN, Streptococcal pharyngitis, *Amer. J. Dis. Child.* 101: 476, 1961
- STOLLERMAN, G. H., A. J. LEWIS, I. SCHULTZ and A. TARANTA, Relationship of immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever, *Amer. J. Med.* 20: 163, 1956
- STOLLERMAN, G. H., Sore throat. A diagnostic and therapeutic dilemma, *J. Amer. med. Ass.* 189: 145, 1964
- STREITFELD, M. M. and M. S. SASLAW, Beta-hemolytic streptococci and rheumatic fever in Miami, Florida: II. Antistreptolysin O titer determinations between October 1954 and May 1955, *Dis. Chest.* 37: 211, 1959
- STREITFELD, M. M. and M. S. SASLAW, Group A beta-hemolytic streptococci and rheumatic fever in Miami, Florida: III. Bacteriologic observations on beta-hemolytic streptococci other than group A, *Dis. Chest.* 38: 1, 1960
- STREITFELD, M. M. and M. S. SASLAW, Correlation of population age with recovery rates of beta-hemolytic streptococci and serological responses: relationship to rheumatic fever, *J. Infect. Dis.* 108: 270, 1961
- SWIFT, H. F., A. T. WILSON and R. C. LANCEFIELD, Typing group A hemolytic streptococci by M precipitin reaction in capillary pipettes, *J. exp. Med.* 78: 127, 1943

- VERSCHURE, J. C. M., Het gebruik van reactiestrookjes en -tabletten bij het urine-onderzoek, *Huisarts en Wetenschap* 9: 194, 1958
- WANNAMAKER, L. W., et al., Prophylaxis of acute rheumatic fever, *New Engl. J. Med.* 252: 824, 1951
- WEINSTEIN, L., Comments. *Yearbook of pediatrics*, Chicago, 1961/1962, p. 102
- WILLIAMS, R. E. O., Laboratory diagnosis of streptococcal infections, *Bull. W.H.O./O.M.S.*, 19: 153, 1958
- ZANEN, H. C., Hemolytische streptococci bij gezonden, *Med. Diss.*, Amsterdam, 1956
- ZANEN, H. C., S. GANOR and M. J. VAN TOORN, Continuous study of hemolytic streptococci in throats of normal children, adults and aged men, *Amer. J. Hyg.* 69: 265, 1959
- ZIMMERMAN, R. A., A. C. SIEGEL and C. P. STEELE, An epidemiological investigation of a streptococcal and rheumatic fever epidemic in Dickinson, North Dakota, *Pediatrics* 30: 712, 1962

STELLINGEN

I

De frequentie van acuut reuma na een niet adequaat behandelde, door groep A streptococci veroorzaakte, keelontsteking, zoals deze door de huisarts wordt gezien, bedraagt minder dan 0,5%.

II

Zelfs bij voldoende diagnostisch en therapeutisch handelen bij endemische streptokokkeninfecties, zal de bijdrage van de huisarts tot de preventie van acuut reuma zeer beperkt blijven.

III

Een onderzoek over de frequentie van acuut reuma of acute nefritis na streptokokkenkeelontsteking, dat zich beperkt tot een pediatrische bevolkingsgroep, geeft een onvoldoende inzicht in de grootte van dit risico in de gehele populatie.

IV

Uit de wijze, waarop de Wet op de besmettelijke ziekten van 1928, speciaal ten aanzien van de ziekten behorend tot de B-groep, in de praktijk wordt toegepast, blijkt duidelijk, dat deze niet meer aan de doelstelling beantwoordt en daarom herzien zal moeten worden.

V

Het oprichten van gewestelijke peilstations voor de continue registratie van microbiële en virale ziekten dient bevorderd te worden. Dit zal de mogelijkheid bieden tot wetenschappelijke bewerking der gegevens, welke het medisch handelen van de huisarts ten goede kan komen.

VI

De analyse van het morbiditeitspatroon van die ziekten, welke uitsluitend door de huisarts worden gezien, vereist een blijvende organisatievorm, die leidt tot doelgerichte samenwerking tussen huisarts en universiteit.

VII

Het tijdstip van mobilisatie van de patiënt, lijdende aan acute glomerulonefritis, is niet afhankelijk van nog aanwezige sedimentafwijkingen.

Y. Akerren, e.a.: *Acta med. Scand.*, 151: 419, 1955.

W. W. McGroory, e.a.: *Pediatrics*, 24: 395, 1959.

VIII

Aan de resultaten van een klinisch retrospectief onderzoek kan slechts een beperkte waarde worden toegekend. Het dient in het algemeen aangevuld te worden door een prospectief onderzoek in een overeenkomstig patiëntenmateriaal.

IX

Het opsporen van hardhorendheid op jeugdige leeftijd kan beter geschieden door de arts, belast met de zorg voor de zuigelingen en de kleuters, dan door middel van een massaonderzoek.

J. J. Groen: *Gezondheidszorg*, Maandblad van het Groene en Witte Kruis, 9: 15; 10: 21; 11: 22, 1964.

X

Bij het trekken van een steekproef met behulp van aselechte getallen uit het bestaande bevolkingsregister van Nederlandse gemeenten dient rekening te worden gehouden met het optreden van een selectie naar grote gezinnen.

XI

Het standpunt van de Thrombosedienst van het Nederlandsche Roode Kruis, dat de verantwoordelijkheid voor de behandeling volledig bij de behandelende arts berust, is aanvechtbaar.

XII

Het bezingen van Leiden als de ideale Universiteitsstad door Janus Douza en Bonaventura Vulcanius in 1575 dient mede gezien te worden als propagandamiddel om ook buitenlandse studenten naar Leiden te trekken.

J. Douza: *Nova poemata*, Leiden 1575, ff. Pii—Qiiij.

B. Vulcanius: in Adriaen Blyenburgh, *Poemata varia*, Leiden 1582, pp. 23—25.