

Doelstelling- Het doel van dit proefschrift was de placebo-gecontroleerde bestudering van de effecten van een standaard 7-daagse en een experimentele 3-daagse penicillinekuur bij keelpijnpatiënten in de huisartspraktijk. De patiënten met een keelkweek positief voor beta-hemolytische streptokokken kregen speciale aandacht. Deze patiënten kunnen drager zijn van de streptokokken, terwijl ze niet ziek zijn van deze bacteriën, maar van een -moeilijker vast te stellen- virus. Daarom werd de prevalentie en groeidichtheid van beta-hemolytische streptokokken bij patiënten vergeleken met die van personen zonder keel- of andere luchtweg-klachten. Tevens bestudeerden we de invloed van verschillende karakteristieken van de streptokokken (serogroepen, T/M types en exotoxine genen) op het beloop van een streptokokken-keelinfectie. Tot slot werd de tolerantie van deze bacteriën voor penicilline onderzocht, met name bij die streptokokken die de penicillinekuur overleefden.

Selectie van patiënten- Van de herfst 1994 tot de zomer 1996 recruteerden 55 huisartsen in de regio Zwolle/Kampen alle patiënten van 4 tot 60 jaar met een acute (≤ 7 dagen) keelontsteking. Van de 1391 patiënten met acute keelpijn voldeden 279 (20%) niet aan de insluitcriteria. Volwassenen moesten voldoen aan minstens 3 van de 4 criteria, genoemd in de standaard 'Acute keelpijn' van het Nederlands Huisartsengenootschap NHG, en ontwikkeld door Centor *et al.* (recente koorts, afwezigheid van hoest, (tonsillair) exsudaat en gezwollen voorste halsklieren). Omdat deze criteria minder onderscheidend zijn bij kinderen (4 t/m 14 jaar), behoefden zij slechts aan 2 criteria te voldoen. Verder werden 170 patiënten (12%) uitgesloten omdat ze met antibiotica waren behandeld in de voorafgaande 2 weken, of omdat ze allergisch waren voor penicilline, een abces dreigden te ontwikkelen, of omdat bijkomende ziektes antibiotische behandeling nodig maakten. 252 patiënten (18%) konden of wilden niet meedoen.

Dientengevolge werden 690 patiënten aselekt verdeeld over 3 behandelgroepen, (1) penicilline gedurende 7 dagen, (2) penicilline gedurende 3 dagen gevolgd door 4 dagen placebo, en (3) placebo gedurende 7 dagen. Tevens werden pijnstillers verstrekt, om bij pijn en/of koorts te gebruiken.

Onafhankelijke variabelen- Leeftijd, geslacht, rookgewoonten, co-morbiditeit (astma/COPD en diabetes mellitus), tonsillectomie in de voorgeschiedenis, aantal huisgenoten, type verzekering (ziekenfonds of particulier) en verstedelijking (woonplaats > 30.000 inwoners) werden geregistreerd; tevens het aantal bij de huisarts bekende infecties van de keel of andere bovenste luchtwegen in de voorafgaande 6

maanden. Na herstel vulden patiënten een vragenlijst in over hun houding ten aanzien van ziekte en gezondheid.

Klinisch beloop- Patiënten vulden gedurende 7 avonden een dagboek in. Ze registreerden de ernst van de keelpijn en van hun beperkingen in het dagelijks leven (beide op een 5-punts schaal), de lichaamstemperatuur en het gebruik van pijnstillers. Na 2, 4 en 6 maanden werd de patiënten telefonisch gevraagd naar bovenste-luchtwegklachten, met name keelpijn. Na 6 maanden registreerde de huisarts aantal en aard van de vervolg-contacten met elke patiënt.

Bacteriologisch beloop- Per patiënt werden achtereenvolgens 2 identieke keelstrijken afgenomen, en opnieuw na 14 dagen. Elke keelwat werd verzonden in een gemodificeerd Stuart medium naar het Zwolse Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, alwaar de wattenstok werd uitgestreken over 2 verschillende agarplaten (5% schapenbloed en ssA). Deze platen werden anaëroob geïncubeerd bij 35°C, en na 24 en 48 uur afgelezen. Van catalase-negatieve beta-hemolytische kolonies die gram-positieve kokken in ketens lieten zien, werd de Lancefield serogroep bepaald. Elke stam werd ingevroren bij -85°C voor verdere typering op het RIVM te Bilthoven en voor penicilline-tolerantie testen in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Hoofdstuk 1 geeft een algemeen overzicht van het onderwerp. Incidentie en pathogenese van acute keelpijn worden beschreven in de open populatie en bij patiënten die hun dokter bezoeken. De klinische relevantie van complicaties van een streptokokken-keelinfectie wordt aangegeven, zoals een keelabces, acuut reuma en glomerulonefritis. Invasieve streptokokkeninfecties krijgen speciale aandacht, wegens de incidentie die recent is toegenomen in de westerse wereld, en wegens hun soms dodelijke gevolgen.

Verder worden de moeilijkheden beschreven om een *bona fide* streptokokken-infectie aan te tonen bij een patiënt met acute keelpijn. Als een beta-hemolytische streptokok uit de keel wordt gekweekt, is het onzeker of deze pathogeen is, met name bij kinderen. De voor- en nadelen van de 'strep-test', een test die binnen enkele minuten streptokokken-antigeen kan aantonen via een keelstrijkje, worden besproken. Studies naar de prevalentie van beta-hemolytische streptokokken bij gezonde en zieke mensen in verschillende landen worden op een rij gezet. Tenslotte passeren interventiestudies

de revue, die het effect van antibiotica op het beloop van een keelinfectie analyseerden.

In **hoofdstuk 2** wordt een 'case-control' studie beschreven, een vergelijking tussen zieken (mensen met acute keelpijn) en gezonden, met betrekking tot bepaalde kenmerken van streptokokken (groeidichtheid, specifieke T/M types en genen coderend voor de productie van exotoxine A en exotoxine C). Keelstrijkjes werden genomen van 663 keelpijnpatiënten en 694 gezonde personen van 4 t/m 44 jaar.

80% van de patiënten en 40% van de gezonde personen hadden een keelkweek positief voor beta-hemolytische streptokokken. Groep A streptokokken, maar ook hoge kiemgetallen van niet-groep A streptokokken, kwamen significant vaker voor bij zieken dan bij gezonden. Een significant hogere prevalentie werd echter bij geen enkel T/M type of exotoxine gen geconstateerd. Verder bleek een voorgeschiedenis van tonsillectomie vaker bij gezonden dan bij zieken voor te komen, en vaker bij gezonden met een negatieve keelkweek dan bij gezonden met een kweek positief voor beta-hemolytische streptokokken.

Kortom, semikwantitatieve analyse hielp wel, en T/M- en exotoxine-typering hielpen niet, om een associatie tussen beta-hemolytische streptokokken en acute keelpijn te voorspellen. Niet alleen groep A, maar ook groep C en groep G streptokokken bleken potentiële pathogene te zijn bij volwassen keelpijnpatiënten, en zouden daarom betrokken moeten worden in de discussie over het gebruik van de 'strep-test' en de behandeling met penicilline in de huisartspraktijk.

De resultaten van een gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde interventiestudie met een penicillinekuur gedurende 7 dagen, 3 dagen, of 0 dagen voor volwassen keelpijnpatiënten worden in **hoofdstuk 3** gepresenteerd. We veronderstelden dat een korte 3-daagse kuur het klinisch herstel zou bespoedigen en purulente complicaties zou voorkomen, terwijl het de nadelen van een traditionele 7-daagse (in Nederland) of 10-daagse (in het buitenland) kuur, zoals bijwerkingen, geringe therapietrouw, mogelijke ontwikkeling van resistentie, zou beperken. In totaal 561 patiënten, 15 t/m 44 jaar oud, werden ingesloten volgens de eerder genoemde procedure. De patiënten werden vervolgd in de eerste week (klinisch herstel), na 2 weken (bacteriologische eradicatie) en na 2, 4 en 6 maanden (recidieven van keelpijn of andere bovenste-luchtwegklachten).

We vonden dat keelpijn 1.9 respectievelijk 1.7 dagen eerder verdween in de 7-daagse penicilline groep dan in de 3-daagse en placebo-groep. Voor patiënten met groep A

streptokokken bedroeg dit verschil 2.5 dagen, voor diegenen met niet-groep A streptokokken (in hoge groeidichtheid) 1.3 dagen. 23 placebo-behandelde patiënten (13%) vielen uit wegens klinische verslechtering, 3 van hen ontwikkelden een peritonsillair abces. Keelpijn recidiveerde vaker na een 3-daagse penicillinekuur, dan na 7 dagen penicilline of placebo.

De conclusie is dat een 7-daagse, en niet een 3-daagse, penicilline behandeling superieur was aan placebo voor volwassen keelpijnpatiënten met groep A, maar ook met niet-groep A streptokokken.

In **hoofdstuk 4** wordt een studie gepresenteerd naar de prognostische factoren die een abnormaal beloop van een keelpijnepisode voorspellen bij 690 kinderen en volwassenen. Per definitie hadden die patiënten een abnormaal beloop welke op dag 5 nog keelpijn hadden of ernstig beperkt waren in hun dagelijkse activiteiten, en diegenen die uitvielen wegens een klinische verslechtering of complicatie. Alle onafhankelijke variabelen gemeten op dag 1, alsmede drie gezondheidsattitude factoren (interne en externe beheersingsoriëntatie en zelfredzaamheid bij kleine kwalen) werden beschouwd als mogelijke determinanten van een abnormaal beloop. De factoren die in de bivariate Cox regressieanalyse een minimale mate van associatie suggereerden ($P \leq 0.20$) werden vervolgens in een multivariaat model geanalyseerd. In deze analyse werden drie determinanten ($P \leq 0.05$) van een abnormaal verlopende keelpijnepisode gevonden: toenemende leeftijd, aanvankelijk ernstig beperkte dagelijkse activiteiten, en een keelkweek negatief voor hoge groeidichtheden van groep A, C of G streptokokken.

De eerste 2 determinanten zijn ons inziens van belang bij de afweging om keelpijnpatiënten te handelen met penicilline. De derde determinant, een negatieve kweek, veronderstelt dat virale keelinfecties langer duren dan streptokokken-infecties, althans in de geselecteerde patiëntenpopulatie.

In **hoofdstuk 5** wordt de invloed van streptokok-gerelateerde factoren op het vóórkomen van een vertraagd herstel en op complicaties van een keelinfectie beschreven, bij 367 patiënten met een keelkweek positief voor groep A streptokokken. Van deze patiënten hadden 135 (37%) nog keelpijn of ernstig beperkte dagelijkse activiteiten op dag 5, en 31 (8%) ontwikkelde een complicatie. We verwachtten in deze 2 patiëntengroepen een hogere groeidichtheid te zien dan bij patiënten met een normaal verlopende keelpijnepisode, en tevens een hogere prevalentie van factoren die met virulentie geassocieerd zijn (vastgesteld in andere

studies, bij patiënten met invasieve streptokokken-infecties), zoals de T1M1 en T3M3 subtypes en genen die coderen voor productie van de exotoxines A en C. De multivariate regressieanalyse vond echter geen associatie tussen bovengenoemde mogelijke determinanten van virulentie enerzijds en een vertraagd herstel of complicaties van groep-A positieve keelinfecties anderzijds.

In **hoofdstuk 6** wordt de rol van penicilline-tolerantie bestudeerd. Via een aselechte steekproef werden 30 stammen onderzocht van groep A streptokokken, geïsoleerd bij patiënten voor de start van behandeling, en tevens 90 homologe stammen geïsoleerd bij patiënten na behandeling met penicilline of placebo. Bacteriële tolerantie voor penicilline betekent dat penicilline een bacteriostatisch en geen bactericide effect laat zien, wanneer bacteriën met penicilline in contact komen op een voedingsbodem. Of dit *in vitro* fenomeen ook klinische relevantie heeft is vooralsnog onduidelijk.

In deze studie werd verondersteld dat meer tolerante stammen gevonden zouden worden bij patiënten met therapiefalen, in sterkere mate na een 7-daagse dan na een 3-daagse penicillinekuur, dan bij de aselechte steekproef van patiënten voor de start van behandeling.

Deze hypothese moest echter worden verworpen, omdat het percentage tolerante stammen in alle behandelgroepen identiek was, zowel voor als na behandeling. Klaarblijkelijk speelde penicilline-tolerantie geen rol bij het falen van penicilline om groep A streptokokken uit te roeien bij keelinfecties, ongeacht de duur van de kuur.

De resultaten van bovenstaande studies worden in **hoofdstuk 7** belicht vanuit de relevante literatuur en gerelateerd aan het beleid bij acute keelpijn. De voor- en nadelen van penicillinebehandeling worden beschreven, alsmede hun invloed op de voorkeur van de patiënt en op het voorschrijfgedrag van de huisarts. De gevolgen van het voorschrijven van antibiotica worden besproken, voor de korte termijn (klinisch herstel, kans op complicaties, bijwerkingen, kosten) en voor de lange termijn (medicalisering en ontwikkeling van bacteriële resistentie). Dit hoofdstuk besluit met een voorstel voor het beleid van acute keelpijn in de huisartspraktijk en met aanbevelingen voor verder onderzoek.