

Samenvatting

Het onderzoek waarvan in dit proefschrift verslag wordt gedaan, is uitgevoerd in de jaren 1990 tot 1992. Medewerking is verleend door 53 huisartsen in 43 huisartspraktijken, merendeels in Midden-Nederland, met uitlopers in Noord-Brabant en Twente. De duur van de deelname per praktijk liep uiteen van zes tot 18 maanden. Aan alle patiënten die met keelpijn bij hun huisarts kwamen, is gevraagd of ze wilden deelnemen aan een onderzoek naar de bacteriele flora in de keel, en naar de waarde van een diagnostische test voor het aantonen van beta-haemolytische streptococci van groep A. Patiënten die voldeden aan een omschreven klinisch beeld werden bovendien uitgenodigd mee te doen aan een therapeutisch onderzoek.

Het onderwerp bovenste luchtweginfecties is sinds het midden van de jaren tachtig onderwerp van onderzoek bij de Utrechtse Vakgroep Huisartsgeneeskunde. Zo is ondermeer in 1986 een besliskundige analyse uitgevoerd betreffende acute keelpijn. Doel was een richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij keelpijn in de huisartspraktijk. Over de epidemiologie van keelpijn was een aanzienlijke hoeveelheid gegevens voorhanden. Toch ontbraken er gegevens, onder andere aangaande de huidige microbiele flora in de keel en mogelijke diagnostische procedures. Tevens bestond er een dilemma met betrekking tot het behandelen van keelpijn, met het oog op mogelijke complicaties van de beta-haemolytische streptococci van groep A (-GABHS) enerzijds en van de therapie anderzijds.

Insluitingscriteria voor het onderzoek waren: keelpijn gedurende maximaal 14 dagen, en leeftijd vier tot en met 60 jaar. Aanwezigheid van een taalbarrière vormde een uitsluitingscriterium.

Het onderzoek had de volgende doelstellingen:

1. Het verwerven van kennis betreffende de huidige microbiele keelflora in Nederland bij patiënten die met keelpijn hun huisarts bezoeken.
2. Vaststellen van de diagnostische waarde van een snelle antigeen test voor het aantonen van beta-haemolytische streptococci van groep A in een eerstelijns populatie.
3. Het vaststellen van de effectiviteit van penicilline V met het oog op het klinisch beloop, het optreden van complicaties, het uitroeien van de GABHS, en het optreden van nieuwe episoden van bovenste luchtweginfecties, bij patiënten van vier

tot en met 60 jaar met keelpijn in de huisartspraktijk, die worden verdacht van een infectie met GABHS.

Een belangrijk onderdeel van het onderzoek was het vaststellen van de diagnostische waarde van een viertal klinische kenmerken, die eerder in de literatuur beschreven zijn als voorspellend voor infecties met GABHS. Naast het klinisch beeld zijn andere diagnostische mogelijkheden aanwezig. De keelkweek heeft een aantal beperkingen, met name het tijdsverloop tussen het afnemen van de kweek en de uitslag, en de beperkte diagnostische waarde. Snelle tests voor het vaststellen van GABHS vormen een nieuwere techniek, waarbij geen tijdverlies optreedt. De diagnostische waarde van deze tests blijkt tot nu toe matig, maar de resultaten van onderzoek lopen sterk uiteen.

Vele auteurs hebben de invloed van een behandeling met antibiotica op het klinisch beloop nagegaan; veelal werd een bespoediging van het herstel gerapporteerd. Tevens is een belangrijk bacteriologisch effect van penicilline beschreven, waarvan de betekenis ter discussie staat. Sinds de purulente en niet-purulente complicaties van GABHS-infecties in aantal zijn afgenomen, wordt het belang van penicilline bij de behandeling van keelpijn ter discussie gesteld.

De belangrijkste resultaten van het onderzoek zijn:

De microbiele flora, aangetroffen bij patiënten met keelpijn, liet een groot aantal verschillende micro-organismen zien. Bij 70% van de 598 patiënten zijn een of meer micro-organismen gekweekt uit de keel. Van de 598 patiënten had 32% GABHS in de keelkweek en 16% andere beta-haemolytische streptococci. Bij 22% van de patiënten zijn diverse andere micro-organismen gevonden, zoals Enterobacteriaceae, Candida albicans en Staphylococcus aureus. Bij 30% van de patiënten bleef de kweek negatief. Het klinische belang van verschillende micro-organismen, anders dan de beta-haemolytische streptococci van groep A, dient nog te worden vastgesteld.

Een viertal klinische kenmerken - (recente) koorts $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ rectaal, (tonsillair) exsudaat, gezwollen voorste cervicale lymfklieren en afwezigheid van hoest - zijn onderzocht met het oog op aanwezigheid van GABHS. Van 270 patiënten met drie of vier van deze klinische kenmerken had 46% GABHS in de keelkweek, terwijl van 328 patiënten met twee of minder kenmerken slechts 21% GABHS in de keel had.

Deze samenhang tussen aanwezigheid of afwezigheid van klinische kenmerken en kweekresultaat was echter niet aanwezig bij de jongste leeftijdsgroep van vier- tot 14-jarigen. Meer negatieve kweken werden gezien in de groep met twee of minder klinische kenmerken. Bij patiënten van 15 jaar en ouder bleken de vier bovengenoemde symptomen zinvol voor het voorspellen van de kans op GABHS.

De diagnostische waarde van de snelle groep A streptococcon antigeen test is nagegaan in vergelijking met de keelkweek en met een antilichaam titer, te weten de anti-DNase B titer (zie onder). De snelle test gaf een matig resultaat te zien bij een ongeselecteerde populatie van 568 patiënten: de sensitiviteit was 65% met de keelkweek als referentietest, de specificiteit 96%, de voorspellende waarde van een positieve test 88% en de voorspellende waarde van een negatieve test 85%. Na splitsing in de groep patiënten met respectievelijk drie of vier klinische kenmerken versus twee of minder kenmerken, liet de snelle test een betere sensitiviteit (75%) zien in de eerste groep van 247 patiënten. Toegevoegd aan dit klinische beeld had de snelle test een voldoende positief voorspellende waarde en een voldoende percentage positieve test resultaten.

De meerderheid van de GABHS-positieve patiënten liet geen significante antilichaamtiterstijging zien. Indien een van de drie titers: antistreptolysine titer (AST), antistreptococcon groep A polysaccharide titer (ASPAT) en antideoxyribonuclease B (anti-DNase B) afzonderlijk werd bekeken, was een laag percentage significante titerstijgingen, ofwel een hoog percentage dragers te zien. Indien de drie titers tegelijk werden bekeken en een significante stijging van één titer als positief werd beschouwd, had 54% van de GABHS-positieve patiënten geen enkele significante stijging. Dit percentage dragers (54%) is vergelijkbaar met andere studies.

De snelle groep A streptococcon antigeen test kan aanvullende informatie verschaffen bij patiënten met drie of vier klinische kenmerken, die een hogere kans hebben op GABHS. Het voordeel van het gebruik van de snelle test kan zijn, dat een arts bij een negatieve uitslag met een gerust hart kan zeggen dat een antibioticum niet nodig is. De test zou een belangrijk hulpmiddel kunnen zijn bij het terugdringen van het onnodig voorschrijven van antibiotica.

Niettemin zullen deze tests nog moeten worden geëvalueerd met betrekking tot hun invloed op het al dan niet voorschrijven van antibiotica bij alle keelpijnpatiënten. In sommige studies bleek een onderbreking van een eenmaal gestarte penicilline kuur bij slechts een tot drie procent van de patiënten wiens keelkweek negatief

was, plaats te vinden. Als een negatief test resultaat de beslissing tot het voorschrijven van antibiotica niet beïnvloedt, worden de totale kosten van tests en recepten erg hoog.

Het interventie-onderzoek vond plaats bij 239 patiënten die op klinische gronden meer verdacht werden van een GABHS-infectie. Patiënten die met keelpijn bij hun huisarts kwamen en die drie of vier relevante klinische kenmerken hadden, werden na toestemming ingesloten in een gerandomiseerde dubbelblinde en placebo-gecontroleerde studie, waarin de effectiviteit van penicilline is vergeleken met placebo. Effect parameters waren de aanwezigheid van keelpijn na twee dagen, aan- of afwezigheid van koorts, de beperking van dagelijkse activiteiten en het resultaat van de keelkweek na twee dagen behandeling. Andere parameters waren complicaties op korte termijn en nieuwe episoden van bovenste luchtweginfecties in de eerste zes maanden na de studie. Van de 239 deelnemende patiënten kregen er 121 feneticilline en 118 placebo. Evaluatie na twee dagen liet een verschil zien in het verminderen van de keelpijn bij GABHS-positieve patiënten in het voordeel van de met penicilline behandelde patiënten vergeleken met placebo (adjusted odds ratio 5.3). Een significant verschil werd ook gezien wat betreft het verdwijnen van de koorts bij GABHS-positieve patiënten (adjusted odds ratio 5.3). Er was geen verschil te zien in het verloop van de beperking van dagelijkse activiteiten tussen de behandelgroep en de controle groep. Na een week waren de verschillen tussen de beide groepen verdwenen.

Bij de GABHS-negatieve patiënten werd geen verschil in klinisch herstel gezien tussen de twee groepen. Een complicatie werd gezien bij twee met placebo behandelde patiënten, een met GABHS in de keelkweek, een met streptococcus groep G. Beide patienten herstelden voorspoedig na gerichte behandeling. Het aantal patiënten in dit onderzoek was te klein om een significant verschil in aantal complicaties tussen de twee groepen te kunnen vaststellen.

Bij 111 GABHS-positieve patiënten, had 4% van de met penicilline behandelde patiënten nog een GABHS in de kweek bij het tweede consult na twee dagen, vergeleken met 75% van de met placebo behandelenden. Desondanks werd een nieuwe episode van keelpijn of een andere bovenste luchtwegaandoening in de volgende zes maanden gezien bij 11% van de placebo groep en 18% van de penicilline groep (verschil NS).

Het behandelen van een keelpijn-patient met penicilline is controversieel. Als verwijdering van de streptococci het doel is, is testen noodzakelijk om alle GABHS-positieve patiënten te kunnen behandelen. Met het oog op het klinisch beloop kan behandeling een gunstig effect hebben, maar noodzakelijk is deze niet. Het beleid kan uiteenlopen al naar gelang het doel van de arts en de patient.

Een algehele conclusie op grond van de drie delen van het onderzoek is als volgt:

- Het gebruik van de vier klinische kenmerken (zie boven) bij patiënten van 15 jaar en ouder is zinvol voor het onderscheid tussen een hogere en een lagere kans op GABHS.
- De snelle streptococci test heeft aanvullende waarde bij patiënten van 15 jaar en ouder met drie of vier klinische criteria.
- Bij patiënten van vier tot 14 jaar bleken de klinische criteria niet zinvol voor het differentiëren tussen GABHS en andere oorzaken. Bij deze patiënten heeft een snelle test aanvullende waarde ongeacht het klinisch beeld.
- Behandeling met penicilline wordt alleen noodzakelijk geacht bij een dreigende complicatie. Tegelijkertijd kan behandeling een gunstig effect hebben bij patiënten met een kans op GABHS boven de 40%, met het oog op een sneller klinisch herstel.

Het voorgestelde beleid bij keelpijn in de huisartspraktijk is als volgt:

- Als bij patiënten van vier tot 14 jaar met keelpijn een behandeling met antibiotica wordt overwogen door de huisarts, wordt toepassing van een snelle test bij alle patiënten geadviseerd, gevolgd door behandeling met smalspectrum penicilline van patiënten met een positief test resultaat.
- Als bij patiënten van 15 jaar en ouder met keelpijn een behandeling met antibiotica wordt overwogen door de huisarts, wordt een selectie vooraf op klinische gronden geadviseerd, gevolgd door een snelle test bij patiënten met drie of vier klinische criteria. Als de test positief is, volgt behandeling met smalspectrum penicilline. Als de test negatief is, wordt geen behandeling geadviseerd.

In **Hoofdstuk 1** worden enkele epidemiologische aspecten van keelpijn in de huisartspraktijk beschreven. Een gebrek aan gegevens betreffende de microbiele keelflora en diagnostische procedures wordt vastgesteld. De dilemma's betreffende de behandeling worden samengevat. De ontwikkeling van een richtlijn en een besluitkundige analyse betreffende keelpijn worden beschreven.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis over de epidemiologie van keelpijn. De incidentie van keelpijn en acute tonsillitis worden weergegeven en besproken, evenals het voorkomen van mogelijke complicaties van de GABHS. De etiologie van keelpijn en het al dan niet pathogeen zijn van andere gekweekte micro-organismen wordt weergegeven. Het belang van vier klinische kenmerken voor de voorspelling van GABHS wordt beschreven. De beperkingen van de keelkweek worden genoemd, en snelle tests voor het vaststellen van GABHS besproken. Het natuurlijk beloop van GABHS-infecties in de keel wordt beschreven, evenals het effect van een behandeling met antibiotica op het klinisch beloop. Het huidige beleid en mogelijke behandelingsstrategieën worden weergegeven.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de in het onderzoek gebruikte procedures en van de basis kenmerken die zijn vastgelegd. De populaties in de verschillende delen van het onderzoek worden beschreven en weergegeven in een stroomdiagram. De niet-deelnemers worden eveneens beschreven.

In **Hoofdstuk 4** wordt de bacteriele groei bij de onderzochte patiënten beschreven. De vier klinische kenmerken - (recente) koorts $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ rectaal, (tonsillair) exsudaat, gezwollen voorste cervicale lymfklieren en afwezigheid van hoest - zijn geëvalueerd met betrekking tot de aanwezigheid van GABHS.

Hoofdstuk 5 beschrijft de diagnostische waarde van de snelle groep A streptococci antigeen test, in vergelijking met de keelkweek en met een antilichaam titer. De snelle test geeft aanvullende informatie bij patiënten van 15 jaar en ouder met drie of vier klinische kenmerken. Bij jongere patiënten heeft de snelle test aanvullende waarde ongeacht het klinisch beeld.

In **Hoofdstuk 6** wordt het behandelings-onderzoek beschreven uitgevoerd bij 239 patiënten die met keelpijn de huisarts bezochten en verdacht werden van een GABHS-infectie. De effectiviteit van smalspectrum penicilline bij 121 patiënten is vergeleken met placebo bij 118 patiënten. Evaluatie na twee dagen liet een verschil zien in het verdwijnen van de keelpijn en de koorts bij GABHS-positieve patiënten ten gunste van de met penicilline behandelenden. Na een week was elk klinisch verschil tussen de behandelgroep en de controle groep verdwenen. Een significant verschil is gevonden voor het verwijderen van de GABHS bij de aanvankelijk GABHS-positieve patiënten. Een nieuwe episode van keelpijn of andere bovenste luchtweginfecties binnen zes

maanden trad evenveel op in beide groepen.

In **Hoofdstuk 7** worden de doelstellingen van het onderzoek besproken in het licht van de gevonden resultaten. De mate waarin het onderzoek kan worden gegeneraliseerd en de beperkingen van de studie worden beschreven. Een voorstel wordt gedaan voor het beleid bij keelpijn in de huisartspraktijk. Tot slot komen uit dit onderzoek enkele suggesties naar voren voor toekomstig onderzoek.

BB

- Backlund RT Jr. A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 Suppl A:75-82.
- Bain J. Justification for antibiotic use in general practice. *Br Med J* 1990; 300:1006-7.
- Balder FA, Dagnelie CF, Jong LJ de, Kootte H. NHG-Standard Acute keelpijn. Huisarts Wet 1990; 33:323-6. (in Dutch)
- Barack G, Nyman M. Tonsillitis and rash associated with *Corynebacterium haemolyticum*. *J Infect Dis* 1986; 154:1037-40.
- Bennike T, Storch-Mortensen K, Kjaer E, Stadhinge K, Trolle E. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. *Acta Med Scand* 1951; 139:253-74.
- Berke CM. Development of rapid strep-test technology. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:823-8.
- Berkowitz CD, Anthony BF, Kaplan EL, et al. A cooperative study of latex agglutination to identify group A streptococcal antigen in throat swabs of patients with acute pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 107:89-92.
- Bisno AL. The rise and fall of rheumatic fever. *JAMA* 1985; 254:538-41.
- Bisno AL. Acute rheumatic fever: Forgotten but not gone. *N Engl J Med* 1967; 316:476-8.
- Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325:783-93.
- Brucy G, Rogan P, Ascoli L, Fratini D, Perlini L. Outbreak of acute rheumatic fever in northern Italy. *J Pediatr* 1989; 114:334-6.
- Boer AW. De keelontsteking in de huisartspraktijk. Leiden, Stenfert Kroese, 1965. (with a summary in English)
- Brown BB. A simple shortcut for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977; 131:514-7.
- Brown BB, Disney FA. The accuracy of diagnosis of beta-hemolytic streptococcal infections on clinical ground. *J Pediatr* 1954; 44:670-3.
- Brown BB, Disney FA. Factors influencing the spread of beta hemolytic streptococcal infections within the family group. *Pediatrics* 1956; 17:834-8.