

Acute keelpijn in de huisartspraktijk: invloed van streptokokken, van penicilline en van patiëntkenmerken

S. ZWART, G.J.H.M. RUIJS

Bij 690 patiënten (leeftijd 4 tot 60 jaar) met acute keelpijn in de huisartspraktijk en bij 694 gezonde controlepersonen werden keeluitstrijken afgenomen en geanalyseerd volgens de meest recente inzichten. Bij de volwassen patiënten (15 tot 60 jaar) werden de effecten van een driedaagse en een zevendaagse penicillinekuur geanalyseerd ten opzichte van placebo. Uit het case-control-onderzoek bleek dat bij volwassenen niet alleen groep-A-, maar ook groep-C- en groep-G-beta-hemolytische streptokokken (BHS) in hoge groeidichtheid geassocieerd waren met het hebben van keelpijn.

Het penicilline-interventieonderzoek liet zien dat een zevendaagse – en niet een driedaagse – penicillinekuur de keelpijn 1,0 tot 2,5 dagen sneller doet verdwijnen, ook bij patiënten met niet-groep-A-BHS. Regressieanalyse leverde drie voorspellers op van een vertraagd of een gecompliceerd beloop, onafhankelijk van het effect van penicilline: een 'hoge' leeftijd, veel beperkingen van dagelijkse activiteiten op dag 1, en een negatieve kweekuitslag. Voor de groep-A-streptokokken-positieve patiënten bleken bacteriologische karakteristieken (hoge groeidichtheid, T-serotypering en M- en exotoxine genotypering) geen voorspeller van een slecht beloop.

Om optimale resultaten te kunnen boeken bij de microbiologische diagnostiek bevelen de auteurs het gebruik van twee afzonderlijk afgenomen keeluitstrijken aan in plaats van één (13 procent meeropbrengst aan streptokokken in hoge groeidichtheid) alsmede de inzet van meer dan één voedingsbodem en anaërobe incubatie gedurende tweemaal 24 uur.

Trefwoorden: Groep-A-streptokok, huisarts, *S. pyogenes*, tonsillitis

Acute keelpijn is een luchtweginfectie die de huisarts gemiddeld eens per week ziet. De prognose is zelden ongunstig; zowel virale als bacteriële infecties genezen spontaan, gemiddeld na een week. Na adequate diagnostiek is uitleg over het te verwachten beloop bij de meeste patiënten voldoende.¹ Een recent Cochrane-overzichtsartikel stelde dat beta-hemolytische streptokokken (BHS) slechts in een gering aantal gevallen een rol spelen en dat zelfs bij streptokokken-tonsillitis penicilline de klachten hooguit een halve dag eerder doet verdwijnen.² Desalniettemin schrijven huisartsen bij 78 procent van de acute tonsillitiden antibiotica voor. De laatste 15 jaar is een tendens tot verkorting van de penicillinekuur waarneembaar, van tien via zeven naar vijf dagen.³

In dit onderzoek was onze eerste vraag of penicilline invloed had op het beloop van keelpijn en, zo ja, of een driedaagse kuur even effectief was als een zevendaagse. Bij andere luchtweginfecties, zoals acute otitis media en sinusitis maxillaris, bleken geen significante verschillen tussen beide regimes te bestaan.^{4,5}

De tweede onderzoeksvraag was of er in de algemene huisarts-populatie naast *S. pyogenes* (β -hemolytische groep-A-streptokok) ook andere Lancefield-serogroepen pathogeen zijn bij acute keelpijn. Tevens waren we geïnteresseerd of mogelijke kenmerken van virulentie, zoals *T1M1*- en *T3M3*-subtypes en exotoxine-A- en exotoxine-C-genen⁶, bij de β -hemolytische groep-A-streptokok een slecht beloop van de keelpijnepisode voorspelden.

Ten slotte vroegen we ons af welke klinische en psychosociale factoren de prognose het meest beïnvloedden.

Patiënten en methodes

Tussen herfst 1994 en voorjaar 1996 includeerden 55 huisartsen in de regio Zwolle alle patiënten die acute keelpijn als hoofdklacht presenteerden in het onderzoek. Bovendien werden in leeftijd overeenkomende 'gezonde' controlepersonen in dezelfde huisartspraktijken geselecteerd voor twee keeluitstrijken. Deze personen mochten in de drie voorafgaande maanden geen keelontsteking of andere mogelijk door streptokokken veroorzaakte infecties hebben doorgemaakt, en gedurende de laatste twee weken geen antibiotica hebben gebruikt.⁷

Protocol dag 1

De keelpijnpatiënten werden geïncludeerd als ze voldeden aan minstens twee (kinderen van 4 tot 14 jaar) of drie (volwassenen tussen 15 en 60 jaar) van de vier zogeheten Centor-criteria: koorts, afwezigheid van hoest, exsudaat op de tonsillen(-nissen) en pijnlijke voorste halsklieren.⁸ Deze criteria verhogen bij volwassenen de kans op aanwezigheid van groep-A-streptokokken van ongeveer 20 tot 50 procent. Ze worden als diagnostisch hulpmiddel besproken in de NHG-standaard Acute Keelpijn.¹ De overige anamnestiche gegevens werden geïnventariseerd (duur van de huidige episode, eerder keelpijn gehad, ooit een tonsillectomie ondergaan, bekend met diabetes mellitus of astma/COPD), naast demografische factoren en het heersende seizoen. De huisarts verrichtte twee keeluitstrijken voor kweek en verstrekte een dagboek alsmede een doos met medicatie voor zeven dagen. Patiënten werden gerandomiseerd over drie

behandelgroepen: (1) zeven dagen feneticilline, (2) drie dagen feneticilline gevolgd door vier dagen placebo en, respectievelijk, (3) zeven dagen placebo. Kinderen tot 10 jaar kregen 3 dd 250 mg p.o., de overigen 3 dd 500 mg p.o.

Vervolgperiode van twee weken

Van dag 1 tot en met dag 7 registreerden de patiënten in het dagboek de hoeveelheid pijn en beperkingen in het dagelijks leven op een 5-puntsschaal, de lichaamstemperatuur, eventuele bijwerkingen van feneticilline en het aantal gebruikte pijnstillers.

In de tweede week vulden de patiënten, of, in geval het kinderen betrof de ouders, twee vragenlijsten in die gevalideerd zijn voor zelfredzaamheid⁹ en voor de beheersingsoriëntatie. Deze laatste, de 'locus-of-control', geeft aan in hoeverre de patiënt zijn of haar gezondheidsstatus toeschrijft aan interne (eigen aandeel) of externe (dokter, toeval) factoren.¹⁰ Na twee weken kwam de patiënt terug bij de arts, die opnieuw keeluitstrijken afnam voor kweek.

Bacteriologie

Huisartsen werden vooraf getraind in het lege artis afnemen van een keeluitstrijk. Deze keeluitstrijk werd per persoon tweemaal achtereen op identieke wijze uitgevoerd, omdat hierdoor de opbrengst aan BHS significant (met 7 tot 30 procent) toeneemt.¹¹ De keelwatten werden verzonden in een gemodificeerd Stuart-medium en binnen 48 uur verwerkt op het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten te Zwolle. Elke keelwat werd uitgestreken op een schapenbloedagar en een selectieve ssA-agar (Becton Dickinson, Leiden). Hierbij werd de öse enkele malen diep in de agar gestoken om detectie van beta-hemolyse te optimaliseren. De agarplaten werden anaëroob geïncubeerd bij 35 °C gedurende 24 tot 48 uur en dagelijks beoordeeld op beta-hemolytische kolonies. Van alle katalase-negatieve, Gram-positieve kokken in ketens werd de serogroep bepaald met Streptex (Murex, Utrecht). Tevens werd de gevoeligheid voor bacitracine bepaald.

De groeiendichtheid van de BHS op beide agarplaten werd als volgt semi-kwantitatief gescoord: geen groei, sporadische groei (1 tot 10 kolonies), 1+ of lage groeiendichtheid (meer dan 10 kolonies, echter beperkt tot het eerste kwadrant), 2+ of matige groeiendichtheid en 3+ of hoge groeiendichtheid (kolonievorming tot het tweede, respectievelijk derde kwadrant). Tevens werd een semi-kwantitatieve analyse uitgevoerd van de commensale keelflora teneinde een indruk te krijgen van de uitstrijktechniek van de huisartsen.

De BHS werden opgeslagen bij -85 °C. Groep-A-stammen werden op het RIVM te Bilthoven onderworpen aan T-serotypering en M- en exotoxine genotypering.¹²

Analyse van de gegevens

Case-control

Voor het case-control-onderzoek werden de kweekresultaten van de patiënten en de controles, afzonderlijk voor de leeftijdsgroepen 4 tot en met 14 jaar en 15 tot en met 44 jaar, geanalyseerd door middel van logistische regressie met correctie voor mogelijk storende variabelen, zoals leeftijd, status na tonsillectomie en seizoen. De resultaten werden uitgedrukt in Odds Ratios.

Effectiviteit van penicilline

Verschillen tussen de behandelgroepen in de duur van de keelpijn en duur van de beperkingen (in dagen) werden berekend met de Kaplan-Meier-survivalanalyse en de Wilcoxon- (Gehan-)toets.

Determinanten van een slecht beloop

Voor de prognostische studies werden twee eindpunten gecreëerd: (1) het persisteren van keelpijn of ernstige beperkingen tot op dag 5, en (2) uitval uit het onderzoek wegens klinische verslechtering, bijvoorbeeld een (dreigend) abces. Een bivariate Cox-regressieanalyse werd uitgevoerd om een associatie te meten tussen mogelijke klinische en psychosociale determinanten enerzijds en een slecht beloop van de keelpijn-episode anderzijds. Alle variabelen die een P-waarde gelijk aan of lager dan 0,20 toonden werden geïncubeerd in een multivariate analyse en stapsgewijs werd de variabele met de hoogste P-waarde geëlimineerd tot alle overgebleven variabelen een P-waarde gelijk aan of lager dan 0,05 toonden. Een separate bivariate regressieanalyse werd uitgevoerd voor de vier bacteriologische karakteristieken in de groep-A-BHS-positieve patiënten: (1) 3+ groeiendichtheid (versus minder dan 3+ groeiendichtheid of geen groei), (2) *T1M1* en *T3M3* (versus de overige subtypes), (3) *speA* exotoxine-gen (aanwezig versus afwezig), en (4) *speC* exotoxine-gen (aanwezig versus afwezig).¹³

Resultaten

Van de 1.391 patiënten met acute keelpijn werden er 449 (32 procent) geëxcludeerd, en 252 (18 procent) patiënten wezen deelname af. Van de 449 geëxcludeerde patiënten voldeden er 279 niet aan het minimaal vereiste aantal insluitcriteria, bij 89 was er sprake van een contra-indicatie voor penicilline en de 81 overigen hadden andere redenen. In totaal deden aldus 690 patiënten mee aan het penicilline-interventieonderzoek, en dus ook aan de prognostische studie. Van deze 690 patiënten waren er 561 vijftien jaar of ouder. De effecten van penicilline voor deze leeftijdsgroep werden separaat beschreven.¹⁴

Case-control

Van de 700 personen die werden gevraagd als controle te dienen, deden 694 mee. Van de 184 gezonde kinderen bleken er 56 (30,4 procent) drager van groep-A-BHS; van de 510 volwassenen waren er 33 (6,5 procent) drager.

Van de 690 keelpijnpatiënten vielen er 663 binnen de leeftijdscategorie 4 tot en met 44 jaar.

Uit de vergelijking tussen deze 'controls' en 'cases' bleken hoge kiemgetallen van niet-groep A-BHS geassocieerd te zijn met het hebben van keelpijn bij volwassenen (Odds Ratio 3,7; 95 procent betrouwbaarheidsinterval 2,3-6,0). Om die reden herhaalden we de analyse voor alle patiënten met als afkappunt de groeiendichtheid tussen 2+ en 3+ (Tabel 1). Hier zien we dat niet alleen groep-A- maar ook hoge kiemgetallen van groep-C- en groep-G-BHS een significante associatie hadden met ziekte, *in casu* het hebben van keelpijn. Deze tendens, hoewel niet significant, was ook zichtbaar bij groep-B- en groep-F-BHS.

Bacteriologische diagnostiek

Het absolute percentage BHS-positieve kweken bij patiënten werd 3 procent hoger als met twee in plaats van met één wattenstok werd uitgestreken en er per wattenstok een kweek met de twee beschreven media werd ingezet, en 13

Tabel 1. Prevalentie van in hoge groeidichtheid aangetroffen beta-hemolytische streptokokken (3+ BHS) in keelpijnpatiënten en in asymptomatische controlepersonen, per leeftijdsgroep.

| BHS-SEROGROEP 3+ KWEEK | KINDEREN 4-14 JAAR | | | | | |
|----------------------------------|--------------------|---------|-----------|---------|-----------------|-------------|
| | PATIËNTEN | | CONTROLES | | OR ^a | (95% BI) |
| | N | (%) | N | (%) | | |
| Groep A | 76 | (58,9) | 19 | (10,3) | 12,3 | (6,6-22,0)* |
| Groep B | 0 | (0,0) | 0 | (0,0) | - | |
| Groep C | 5 | (3,9) | 3 | (1,6) | 1,8 | (0,4-7,8) |
| Groep F | 1 | (0,8) | 1 | (0,5) | 2,1 | (0,1-35,2) |
| Groep G | 3 | (2,3) | 5 | (2,7) | 0,7 | (0,2-3,4) |
| Niet typeerbaar | 2 | (1,6) | 0 | (0,0) | - | |
| Geen / weinig groei ^b | 42 | (32,6) | 156 | (84,8) | - | |
| Totaal | 129 | (100,0) | 184 | (100,0) | - | |

| BHS-SEROGROEP 3+ KWEEK | VOLWASSENEN 15-44 JAAR | | | | | |
|----------------------------------|------------------------|---------|-----------|---------|-----------------|---------------|
| | PATIËNTEN | | CONTROLES | | OR ^a | (95% BI) |
| | N | (%) | N | (%) | | |
| Groep A | 243 | (45,5) | 6 | (1,2) | 71,7 | (30,8-165,7)* |
| Groep B | 21 | (3,9) | 9 | (1,8) | 1,7 | (0,7-4,1) |
| Groep C | 51 | (9,6) | 10 | (2,0) | 3,9 | (1,9-8,1)* |
| Groep F | 7 | (1,3) | 1 | (0,2) | 4,7 | (0,5-42,9) |
| Groep G | 26 | (4,9) | 4 | (0,8) | 7,5 | (2,4-23,3)* |
| Niet typeerbaar | 3 | (0,6) | 3 | (0,6) | 0,8 | (0,1-4,8) |
| Geen / weinig groei ^b | 183 | (34,3) | 477 | (93,5) | - | |
| Totaal | 534 | (100,0) | 510 | (100,0) | - | |

a OR = odds ratio, gecorrigeerd voor seizoen en tonsillectomie in anamnese
95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

b geen groei van BHS of BHS met een groeidichtheid < 3+

* significant verschil ($P \leq 0,05$) tussen patiënten en controles

procent hoger als het ging om de kweken met hoge groeidichtheid.

Bij 99 procent van alle voor groep-A-streptokokken positieve kweken was er groei op zowel de schapenbloedagar- als de ssA-plaat. Van alle niet-groep-A-positieve kweken toonde 52 procent alleen groei op de schapenbloedagar-, en 2 procent alleen op de ssA-agarplaat.⁷

Effectiviteit van penicilline

Analyse van alle 561 volwassen keelpijnpatiënten toonde een grotere uitval wegens klinische verslechtering in de placebogroep (23/177= 13 procent) dan in de drie- en zevendaagse penicillinegroep (8/171= 5 procent, respectievelijk 4/174= 2 procent). Alledrie de peritonsillaire abscessen ontwikkelden zich in de placebogroep.

In de zevendaagse penicillinegroep waren de patiënten gemiddeld na 3,6 dagen beter, in de overige twee behandelgroepen bijna twee dagen later. Tevens bleek het gebruik van pijnstillers significant minder in de zevendaagse penicillinegroep. Tabel 2 laat zien dat het effect van penicilline groot is bij de patiënten met een keelweek die positief bleek voor BHS, inclusief diegenen met een hoge groeidichtheid van groep-C- en groep-G-streptokokken. Na zeven dagen penicillinebehandeling bleken groep-A-BHS bij 72 procent van de patiënten geëradiceerd, groep-C- en groep-G-BHS bij 40 procent respectievelijk 88 procent van de patiënten. De eradicatie van groep-A-BHS bleek na de driedaagse behandeling en na placebo significant lager dan na de zevendaagse kuur (41 procent respectievelijk 7 procent).

Determinanten van een slecht beloop

Onafhankelijk van penicillinebehandeling bleken 'hoge' leeftijd (boven versus onder de mediaan, ook voor de afzonderlijke subgroepen kinderen en volwassenen), veel beperkingen in het dagelijks leven op dag 1 en een kweekuitslag negatief voor hoge groeidichtheden van groep-A-, groep-C- of groep-G-BHS, significante voorspellers te zijn van een slecht beloop van de keelpijnepisodes (Tabel 3). Uit nadere analyse bleek dat zelfredzame patiënten meer pijn en beperkingen hadden op dag 1 dan de minder zelfredzamen.

Voor de groep-A-BHS-positieve patiënten bleken de vier bacteriologische karakteristieken, die mogelijk met virulentie geassocieerd zouden zijn (hoge groeidichtheid, T-serotypering en M- en exotoxine genotypering) niet geassocieerd met een slecht beloop van de keelpijnepisodes (Tabel 4).

Discussie

Bij de keelpijnpatiënten in de huisartspraktijk, die geselecteerd waren op grond van klinische criteria, konden frequent (79 procent) BHS aangetroffen worden. Bij de volwassenen bleken ook niet-groep-A-BHS, mits in hoge groeidichtheid aangetroffen, significant geassocieerd met keelpijn. Het waarschijnlijk causale karakter van de associatie werd bevestigd door de bevinding dat penicilline de keelpijnepisodes significant bekortte bij patiënten met bovenstaande kweekuitslag. Bij de volwassen patiënten positief voor groep-A-BHS bleek een zevendaagse penicillinekuur de keelpijnepisodes met tweeënhalf dag te bekorten (vergeleken met

Tabel 2. Verkorting van de mediane duur van de keelpijn bij volwassenen, in dagen. Paarsgewijze vergelijking^a van de zevendaagse penicillinebehandeling met de driedaagse en de nuldaagse penicillinebehandeling, per kweekuitslag (beta-hemolytische streptokokken (BHS), en de groei dichtheid).

| KWEKUITSLAG | GROEIDICHTHEID | PATIËNTEN (N) | 7 DG PENICILLINE VERSUS: | |
|------------------|----------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | 3 DG PENICILLINE DAGEN | 0 DG PENICILLINE DAGEN |
| Alle patiënten | | 561 | 1,9* | 1,7* |
| Groep-A-BHS | 3+ | 254 | 2,5* | 2,5* |
| | < 3+ | 26 | 2,5 | 2,4 |
| Niet-groep-A-BHS | 3+ | 111 | 1,5* | 1,1* |
| | < 3+ | 51 | 0,8 | 0,8 |
| Negatief | | 119 | 0,3 | 0,9 |

^a Wilcoxon- (Gehan-)analyse

* Significant verschil ($P \leq 0,05$) van de zevendaagse penicillinekuur ten opzichte van de driedaagse respectievelijk nuldaagse duur van de penicillinekuur

Tabel 3. Factoren die een vertraagd of gecompliceerd beloop voorspelden voor 690 keelpijnpatiënten bij inclusie in het onderzoek. Resultaat van multipole regressieanalyse van 24 potentieel voorspellende factoren.

| | HR ^a | (95% BI) | P-WAARDE |
|--|-----------------|-------------|----------|
| Leeftijd | 1,01 | (1,00-1,02) | 0,006 |
| Beperkte dagelijkse activiteiten (graad 4-5) | 1,32 | (1,06-1,64) | 0,01 |
| Groep-A-, -C- of -G-BHS (3+) in keelweek | 0,80 | (0,65-1,00) | 0,05 |

^a HR = hazard ratio

95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

Tabel 4. Karakteristieken van *Streptococcus pyogenes* en hun associatie met een vertraagd of gecompliceerd beloop van een keelpijnepisode bij 367 *S. pyogenes*-positieve patiënten.

| S. PYOGENES-KARAKTERISTIEKEN | VERTRAAGD BELOOP | | S. PYOGENES-COMPLICATIE | |
|------------------------------|------------------|-------------|-------------------------|--------------|
| | OR ^a | (95% BI) | OR ^b | (95% BI) |
| Hoge groei dichtheid (3+) | 0,59 | (0,27-1,28) | 2,63 | (0,31-22,64) |
| T1M1 / T3M3 | 1,72 | (0,65-4,53) | 3,67 | (0,54-25,09) |
| <i>Spe A</i> exotoxine-gen | 0,52 | (0,26-1,03) | 0,32 | (0,07-1,43) |
| <i>Spe C</i> exotoxine-gen | 1,19 | (0,70-2,00) | 1,82 | (0,69-4,78) |

a Odds ratio, gecorrigeerd voor type behandeling, leeftijd, en hoeveelheid pijn bij inclusie (de 31 patiënten met een complicatie werden uitgesloten)

b Odds ratio, gecorrigeerd voor type behandeling, leeftijd, en aantal huisgenoten (de 135 patiënten met een vertraagd beloop werden uitgesloten)

een driedaagse kuur of met placebo). Dit effect bleek groter dan uit de literatuur bekend was. Kenmerken van de groep-A-streptokokken, die zouden kunnen wijzen op virulentie, bleken niet geassocieerd te zijn met een vertraagd herstel of het ontstaan van complicaties. In de totale groep keelpijnpatiënten duurden de klachten langer bij een negatieve dan bij een positieve kweekuitslag voor BHS.

Selectie van patiënten

De patiënten werden geselecteerd op grond van klinische criteria, conform de praktijk in de Nederlandse eerste lijn. De praktijksituatie kon echter niet volledig worden gesimuleerd in de onderzoeksopzet, omdat sommige patiënten niet deelnamen die wel voldeden aan de insluitcriteria. Waarschijnlijk waren zij zieker dan degenen die wel participeerden, omdat een groter deel van hen voldeed aan alle vier klinische criteria. Helaas was er geen mogelijkheid ook bij deze patiënten de keel uit te strijken.

Hoge opbrengst aan BHS

Andere studies naar de prevalentie van BHS bij zieken en gezonden in de eerste lijn vonden lagere cijfers.^{15,16} Naast de verschillen in epidemiologische context zorgden de volgende factoren onzes inziens voor de hoge prevalentie cijfers: 1) effectieve selectie van 'zieke' keelpijnpatiënten op basis van vier klinische criteria,⁸ 2) training van de huisartsen in adequate strijktechniek, 3) afname van twee keelwatten in plaats van één,¹¹ en 4) optimale combinatie van laboratoriumtechnieken (gebruik van selectieve en niet-selectieve agar, de öse diep in de agar steken, anaërobe incubatie tot 48 uur). Combinatie van methodes, zoals wij die toepasten, is later ook geadviseerd om de diagnostische opbrengst te verbeteren.¹⁷

Duur van de kuur

De zevendaagse penicillinekuur bekortte ten opzichte van de driedaagse en placebo-behandeling de duur van de klachten (na contact met de huisarts) met bijna twee dagen, van circa 5,4 tot 3,6 dagen. Mogelijke factoren die aan dit ongekend grote effect van penicilline ten grondslag liggen zijn: selectie van keelpijnpatiënten, steekproefgrootte en methodologie (keuze van effectmaten en van analyse).

De driedaagse penicillinekuur had geen voordelen ten opzichte van placebo, behalve dat zich geen keelabcessen ontwikkelden. Mogelijk zijn de eerste drie dagen van een penicillinekuur al voldoende om een purulente complicatie, zoals een abces, te voorkomen.

Een tiendaagse kuur, nog steeds wereldwijd geadviseerd door de WHO, wordt in Nederland alleen gegeven bij risicopatiënten (immuuncompromitteerd, Down-syndroom, epidemie in gesloten gemeenschap).¹¹

Niet-groep-A-streptokokken: pathogeen?

Tot nu toe zijn alleen in semi-gesloten gemeenschappen, zoals op de campus van Amerikaanse universiteiten, epidemieën van keelinfecties waargenomen met keelkweken positief voor niet-groep-A-BHS.^{18,19} Voor zover ons bekend vonden wij als eersten aanwijzingen voor een associatie van niet-groep-A-BHS en keelpijn in een endemische setting. Daarbij pleit het geconstateerde effect van penicillinebehandeling bij groep-C- en groep-G-BHS-positieve volwassenen met acute keelpijn inderdaad voor een causaal karakter van de associatie.

Groep-A-streptokokken: virulentiefactoren

Kenmerken van virulentie, zoals gevonden bij groep-A-BHS die werden geïsoleerd bij invasieve streptokokkenziekte, bleken geen voorspeller te zijn van een slecht beloop van de keelpijn-episode. Klaarblijkelijk zijn bij keelpijnpatiënten gastheerfactoren van grotere invloed dan de gemeten microbiële factoren. Desalniettemin zijn deze microbiële factoren wel frequent aangetroffen bij keelpijnpatiënten in populaties waar een epidemie van invasieve streptokokkenziekte optrad.^{20,21}

Streptokokken afwezig: trager herstel

Tot onze verrassing bleek kolonisatie met groep-A-, groep-C- en groep-G-BHS in hoge groeidichtheid de keelpijn-episode te bekorten, onafhankelijk van de invloed van penicilline. Het zou kunnen zijn dat bij de door klinische criteria geselecteerde keelpijnpatiënten virale infecties een langer beloop hebben dan bacteriële. In de literatuur vonden we slechts één diagnostische en één prognostische studie die onze veronderstelling ondersteunden.^{22,23}

Conclusies en aanbevelingen

Hoewel ons onderzoek er niet op ontworpen was, lijken de hoge isolatiepercentages BHS in de patiëntengroep het toepassen van de Centor-criteria volgens de NHG-standaard Acute Keelpijn te ondersteunen. Indien nadere bacteriologische diagnostiek gewenst is bij een keelpijnpatiënt, zouden niet één maar twee keeluitstrijken afgenomen moeten worden. Het loont tevens om de kweektechniek te optimaliseren door gebruik van verschillende voedingsbodems en anaërobe incubatie. Het is van belang om de keeluitstrijken semi-kwantitatief in te zetten en te rapporteren, zowel voor groep-A- als niet-groep-A-BHS. Deze laatste hebben immers, naar het zich laat aanzien, pathogene betekenis indien ze in hoge groeidichtheid voorkomen bij volwassenen.

Dat houdt ook in dat diagnostiek met sneltests op keeluitstrijken, zoals een Strep-A-test, tekortschiet in het aantonen van niet-groep-A-BHS. De sensitiviteit van zo'n test zal dus nog lager zijn dan de tot nu toe gevonden waarden van 60 tot 80 procent.²⁴

De studie laat zien dat door een zevendaagse penicillinekuur de ziekteduur van een met Centor-criteria geselecteerde volwassen keelpijnpatiënt met bijna twee dagen wordt bekort. Tevens blijkt penicilline abcesvorming te voorkomen. Wat hiervan de betekenis is voor de dagelijkse praktijk hangt af van hoe de balans in de spreekkamer zal uitslaan tussen de wens van de huisarts terughoudend te zijn met het gebruik van antimicrobiële middelen bij een 'self-limiting' infectie en de wens van de patiënt snel van z'n klachten af te zijn.²⁵ En ... als ú nou de patiënt was, wat zou u zelf doen?

Summary

Throat swabs were taken from 690 patients (4 to 60 years old) presenting with an acute sore throat in general practice and from 694 healthy controls. The swabs were cultured according to the latest recommendations. Furthermore, the effects of a three-day and a seven-day penicillin regimen were compared with placebo treatment.

The case-control study showed that in adults not only group A, but also high-colony-count group C and group G beta-hemolytic streptococci were associated with sore throat.

The randomized controlled trial showed that the seven-day, and not the three-day penicillin regimen caused an acceleration of symptom resolution by 1.0 up to 2.5 days. This also applied to patients with non-group A beta-hemolytic streptococci.

From the regression analyses three predictors of a delayed or complicated course of sore throat were found, independently from the effect of penicillin: 'high' age, seriously impaired daily activities at day 1, and a negative throat culture. Bacteriological markers of group A streptococci (high colony counts, T serotyping, M genotyping and exotoxin typing) did not predict a worse sore throat episode.

To reach optimal microbiological results the authors recommend using two, independently sampled throat swabs in stead of one (a 13 percent higher yield of high-colony-count streptococci), as well as the use of more than a single agar plate and anaerobic incubation for two times 24 hours.

Dr. S. Zwart, huisarts te Kampen, tevens medewerker Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

Dr. G.J.H.M. Ruijs, arts-microbioloog, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Isala Klinieken, Rhijnvis Feithlaan 62, 8021 AM Zwolle

Dankbetuiging

Het beschreven onderzoek is gefinancierd door Groene Land Achmea Verzekeringen en de Stichting Gezondheidszorg-onderzoek IJsselmond te Zwolle. Onze dank gaat ook uit naar het RIVM in Bilthoven.

Dit artikel is een beknopte weergave van de meest relevante aspecten van de dissertatie 'Sore throat, streptococci, and penicillin' van Sjoerd Zwart, die in 1999 promoveerde aan de universiteit van Utrecht.

Literatuur

1. Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. NHG-standaard Acute Keelpijn (eerste herziening). Huisarts Wet 1999;42:271-8.
2. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. In: The Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update software, 2000.
3. De Melker RA, Kuyvenhoven MM. Management of upper respiratory tract infection in Dutch general practice. Br J Gen Pract 1991;41:504-7.
4. Kozyrskij AL, Hildes-Ripstein E, Longstaffe SEA, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics. A meta-analysis. JAMA 1998;279:1736-42.
5. Williams JW, Holleman DR, Samsa GP, Simel DL. Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. JAMA 1995;273:1015-21.
6. Schellekens JFP, Schouls LM, van Pelt W, Esveld M, van Leeuwen WJ. Group A streptococci: A change in virulence? Neth J Med 1998;52:209-17.
7. Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, van Leeuwen WJ, Gubbels JW, de Melker RA. Beta-haemolytic streptococci isolated from acute sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. Scand J Infect Dis 2000;32:377-84.
8. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody ChE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981;1:239-46.
9. Van de Kar AGA, Knottnerus JA, Meertens RM, Dubois V, Kok GJ. Why do patients consult the general practitioner? Determinants of their decision. Br J Gen Pract 1992;42:313-6.
10. Halfens RJG. Locus of control. Beheersingsoriëntatie in relatie tot ziekte- en gezondheidsgedrag (proefschrift). Maastricht, Universiteit Maastricht, 1985.
11. Kellogg JA, Manzanella JP. Detection of group A streptococci in the laboratory or physician's office. JAMA 1986;255:2638-42.
12. Schouls L, Blokpoel MCJ, Elzenaar KJ, et al. Genotyping of M- and exotoxin genes in the surveillance of group A streptococcal infection in The Netherlands. Bilthoven: RIVM Annual Scientific Report 1992:155-7.
13. Zwart S, Ruijs GJHM, de Melker RA, Sachs APE, Schellekens JFP. Delayed recovery and complications in patients with group A streptococcal pharyngitis: the role of markers of streptococcal virulence [Abstract]. American Society for Microbiology: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, USA, 1999: 715.
14. Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. BMJ 2000;320:150-4.
15. Cimolai N, Morrison BJ, MacCulloch L, Smith DF, Hlady J. Beta-hemolytic non-group A streptococci and pharyngitis: a case-control study. Eur J Pediatr 1991;150:776-9.
16. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. Scand J Prim Health Care 1997;15:149-55.
17. Ruoff KL, Whaley RA, Beighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH, eds. Manual of clinical microbiology, 7th ed. Washington: ASM Press 1999:283-96.
18. Cimolai N, Elford RW, Bryan L, Anand C, Berger P. Do the beta-hemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? Rev Infect Dis 1988;10:587-601.
19. Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, Ramirez CE, Murren D. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. J Clin Microbiol 1997;35:1-4.
20. Cockeril FR, MacDonald KM, Thompson RL, et al. An outbreak of invasive group A streptococcal disease associated with high carriage rates of the invasive clone in school-aged children. JAMA 1997;277:38-43.
21. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo B, et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: Epidemiology, clinical features, and genetics and serotype analysis of causative organisms. J Infect Dis 1997;176:992-1000.
22. Hjortdahl P, Melbye H. Does near-to-patient testing contribute to the diagnosis of streptococcal diagnosis in adults? Scand J Prim Health Care 1994;12:70-6.
23. Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Clinical and psychosocial predictors of illness duration from randomised controlled trial of prescribing strategies for sore throat. BMJ 1999;319:736-7.
24. Dagnelie CF, Bartelink ML, van der Graaf Y, Goessens W, de Melker RA. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta-haemolytic streptococcus) in general practice. Br J Gen Pract 1998;48:959-62.
25. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. BMJ 1998;317:637-42.