

Feneticilline voor acute keelinfectie bij volwassenen: sneller herstel bij een 7-daagse kuur dan bij een 3-daagse kuur of placebo; een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek*

S.J.ZWART, A.P.E.SACHS, G.J.H.M.RUIJS, J.W.GUBBELS, A.W.HOES EN R.A.DE MELKER

Zeker eenmaal per week ziet de huisarts een patiënt die acute keelpijn als hoofdklacht heeft. Antimicrobiële therapie is doorgaans niet nodig; meestal betreft het virale keelinfecties. Smalspectrumpenicilline is reeds meer dan 40 jaar het eerstekeuzeantibioticum voor de behandeling van keelinfectie veroorzaakt door β -hemolytische streptokokken groep A. Hiermee wordt het genezingsproces bespoedigd en het aantal purulente complicaties verminderd.¹ Ten opzichte van andere antibiotica geniet penicilline de voordelen van een vooralsnog bij β -hemolytische streptokokken nimmer vastgestelde resistentievorming, weinig bijwerkingen en lage kosten.² Vanwege de lage incidentie van acuut reuma is preventie daarvan niet langer de belangrijkste reden om penicilline voor te schrijven in West-Europa.³⁻⁵

Van oudsher wordt een 10-daagse penicillinekuur aanbevolen om maximale eradicatie van de β -hemolytische streptokokken te bewerkstelligen.²⁻⁶ Verkorting van de duur van de kuur vergroot de kans op persisteren van de β -hemolytische streptokokken in de keelflora, echter niet de kans op een keelpijnrecidief.⁶⁻⁸ Als compromis tussen de internationale standaard van 10 dagen en de in Nederland reeds veelal toegepaste kuur van 5 dagen stelt de standaard 'Acute keelpijn' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), indien penicilline wordt overwogen, de 7-daagse kuur als norm.⁹⁻¹⁰ Hiervoor bestaat echter geen wetenschappelijke fundering.

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *British Medical Journal* (2000;320:150-4) met als titel 'Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults'.

Dr.Sj.Zwart, huisarts, Vloeddijk 40, 8261 GC Kampen (tevens: Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht).

Dr.A.P.E.Sachs, huisarts te Groningen (tevens: Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht).

Isala klinieken, Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten, Zwolle.

Dr.G.J.H.M.Ruijs, arts-microbioloog.

Organisatie voor Research en Beleidsadvisering, Grave.

J.W.Gubbels, methodoloog-statisticus.

Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht.

Prof.dr.A.W.Hoes, arts-epidemioloog; prof.dr.R.A.de Melker, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde.

Correspondentieadres: dr.Sj.Zwart (szwart@knmg.nl).

Zie ook het artikel op bl. 612.

SAMENVATTING

Doel. Vergelijken van de effectiviteit van een 3-daagse feneticillinekuur voor het herstel van een acute keelinfectie en het voorkómen van recidieven en complicaties met die van een 7-daagse kuur en die van placebobehandeling.

Opzet. Gerandomiseerd en dubbelblind placebogecontroleerd.

Methode. 55 huisartsen in 43 praktijken behandelden 561 patiënten, 15-44 jaar oud, met keelpijn \leq 7 dagen en 3 of 4 positieve Centor-criteria (koorts in de anamnese, afwezigheid van hoest, pijnlijke voorste halslymfklieren en (tonsillair) exsudaat) met 7 dagen feneticilline, 3 dagen feneticilline en 4 dagen placebo, of 7 dagen placebo, in de regio Zwolle-Kampen in 1994/96. De patiënten noteerden in de eerste week hun klinisch herstel, de huisartsen namen vóór de behandeling en na 2 weken een keeluitstrijk voor een kweek af, en de onderzoeksassistent informeerde na 2, 4 en 6 maanden telefonisch bij de patiënt naar recidieven van keelpijn en andere bovensteluchtwegklachten.

Resultaten. Er werden 190 patiënten gedurende 7 dagen met feneticilline behandeld, 194 gedurende 3 dagen met feneticilline en 177 met placebo. De gemiddelde leeftijd in de 3 groepen was 28 jaar en het percentage mannen was respectievelijk 39, 36 en 39. Keelpijn was na mediaan 3,6 dagen blijvend verdwenen in de 7-daagse feneticillinegroep; dat was 1,9 respectievelijk 1,7 dagen eerder dan in de 3-daagse groep en placebo-groep (beide: $p < 0,001$). Voor patiënten met groep-A-streptokokken bedroeg dit verschil in beide groepen 2,5 dagen ($p < 0,001$) en voor degenen met niet-groep-A-streptokokken die groeiden tot in de derde entstreep 1,5 dag ($p = 0,03$) respectievelijk 1,1 dag ($p = 0,05$). Er kregen 23 met placebo behandelde patiënten (13%) alsnog antibiotica wegens klinische verslechtering; 3 van hen ontwikkelden een peritonsillair abces. Keelpijn recidiveerde vaker na een 3-daagse feneticillinekuur dan na 7 dagen feneticilline of placebo.

Conclusie. Een 7-daagse en niet een 3-daagse behandeling met feneticilline leidde tot sneller herstel dan placebo bij volwassen patiënten met acute keelpijn en (groep-A-)streptokokkenfaryngitis.

In de meeste keelpijnonderzoeken verdwijnt de keelpijn na 3 of 4 dagen penicillinebehandeling. Ook bij andere bovensteluchtweginfecties bleken 3- en 5-daagse kuren effectief.¹¹⁻¹² Bij een ander type streptokok, *Streptococcus pneumoniae*, bevorderde antimicrobiële behandeling langer dan 5 dagen resistentie voor β -

lactamantibiotica.¹³ Wij veronderstelden dat een 3-daagse penicillinekuur even effectief zou zijn als een 7-daagse. Wij verkozen een 3- boven een 5-daagse kuur ten einde eventuele effecten van verkorting van de 7-daagse kuur duidelijk in beeld te krijgen. Wij voegden een placebogroep toe om ook het natuurlijk beloop van de ziekte enigszins in beeld te brengen.

METHODEN

In de periode 1 oktober 1994-31 maart 1996 namen 55 huisartsen in 43 praktijken in de regio Zwolle-Kampen patiënten van 15-44 jaar met acute (≤ 7 dagen) keelpijn in het onderzoek op als er 3 of 4 zogenaamde Centor-criteria waren: koorts in de anamnese, afwezigheid van hoest, pijnlijke voorste halslymfklieren en (tonsillair) exsudaat. Op grond van deze criteria is bij volwassenen met keelpijn de kans op een positieve kweek voor β -hemolytische streptokokken groep A verhoogd van ongeveer 20 naar 50%.¹⁴

Het protocol was goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van ziekenhuis De Weezenlanden te Zwolle en de Commissie voor Wetenschappelijke Aangelegenheden voor Huisartsen in Noord-Nederland.

De huisartsen registreerden aanvullende demografische en klinische gegevens en namen keeluitstrijkjes af (tabel 1). Zij werden getraind in het maken hiervan. De keeluitstrijkjes werden getransporteerd in een gemodificeerd Stuart-medium en verwerkt in het Zwolse Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten voor semi-kwantitatieve kweek op β -hemolytische streptokokken. Groeidichtheid tot in de derde entrestreep werd gedefinieerd als 3+.

Behandelgroepen. Patiënten werden door randomisatie (volgens een door de computer gegenereerde lijst van 6 nummers per blok, geblindeerd voor huisarts en patiënt) verdeeld over 3 behandelgroepen: (a) feneticilline gedurende 7 dagen; (b) feneticilline gedurende 3 dagen gevolgd door 4 dagen placebo; of (c) placebo gedurende 7 dagen. De dosering was 2 capsules van 250 mg 3 dd. Daarnaast werden paracetamoltabletten verstrekt voor eventuele pijnstilling. Op verzoek van de patiënt of arts kon de onderzoeker de behandelcode opheffen.

Follow up. In de eerste week vulden de patiënten elke avond een dagboek in. Zij noteerden de mate van keelpijn en de beperkingen in het dagelijks leven (op een 5-puntsschaal). Tevens registreerden zij het aantal pijnstillers (als additionele maat voor het klinisch beloop) en mogelijke bijwerkingen van feneticilline. Twee weken na insluiting onderzocht de huisarts de patiënt opnieuw, waarbij een tweede keeluitstrijk werd afgenomen. Na 2, 4 en 6 maanden vroeg de onderzoeksassistent de patiënten telefonisch naar recidieven van keelpijn of andere luchtwegklachten (hoest, loopneus en oorpijn). De onderzoeksassistent vroeg naar eventuele complicaties, zonder ze specifiek te benoemen. De huisarts werd na 6 maanden gevraagd naar specifieke complicaties (abces, acuut reuma en dergelijke).

Effectparameters. De primaire effectparameter was de duur van de symptomen, gedefinieerd als het aantal dagen totdat, volgens het dagboek, de keelpijn, respec-

TABEL 1. Kenmerken van 561 volwassen patiënten die de huisarts bezochten wegens keelpijn ≤ 7 dagen en 3 of 4 Centor-criteria*, regio Zwolle-Kampen, 1994/96, per behandelgroep†

	<i>feneticilline, gedurende</i>		<i>placebo</i>
	<i>7 dagen</i> (n = 190)	<i>3 dagen</i> (n = 194)	<i>7 dagen</i> (n = 177)
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	28 (9)	28 (9)	28 (9)
man	74 (39)	70 (36)	69 (39)
ziekenfondsverzekerd	139 (73)	144 (74)	124 (70)
> 3 huisgenoten	95 (50)	107 (55)	113 (64)
woonplaats met > 30 000 inwoners	99 (52)	103 (53)	92 (52)
huisartsbezoek in oktober-maart	131 (69)	146 (75)	129 (73)
<i>voorgeschiedenis</i>			
tonsillectomie in het verleden	34 (18)	39 (20)	32 (18)
roker van > 4 sigaretten per dag	65 (34)	50 (26)	37 (21)
keelpijn‡	11 (6)	14 (7)	19 (11)
bovensteluchtweginfectie‡	21 (11)	27 (14)	28 (16)
<i>klinische presentatie</i>			
keelpijn > 3 dagen	76 (40)	68 (35)	60 (34)
school- of werkverzuim§	92 (86)	92 (86)	83 (86)
koorts in anamnese	163 (86)	165 (85)	156 (88)
afwezigheid van hoest	167 (88)	165 (85)	145 (82)
(tonsillair) exsudaat	156 (82)	157 (81)	142 (80)
pijnlijke voorste halslymfklieren	181 (95)	182 (94)	166 (94)
alle 4 Centor-criteria aanwezig	99 (52)	87 (45)	80 (45)
<i>streptokokken in keelkweek</i>			
groep A	92 (49)	96 (50)	92 (52)
groep C	24 (13)	26 (13)	17 (10)
groep G	18 (9)	12 (6)	14 (8)
andere serogroepen	18 (9)	18 (9)	15 (8)
geen streptokokken gekweekt	38 (20)	42 (22)	39 (22)

*Koorts in de anamnese, afwezigheid van hoest, pijnlijke voorste halslymfklieren en (tonsillair) exsudaat.

†De waarden zijn absolute aantallen (percentages), tenzij anders aangegeven.

‡Tenminste 1 arts-patiëntcontact wegens deze reden in de voorafgaande 6 maanden.

§Berekend voor diegenen die naar school of werk hadden moeten gaan (n = 311: 107, 107 en 97).

tievelijk de beperkingen van de dagelijkse activiteiten, blijvend verdwenen waren. Indien de keelpijn recidiveerde binnen de eerste week na insluiting, werd de duur van de pijn bepaald tot aan de eerste dag dat het herstel – achteraf bezien – blijvend was. Bijvoorbeeld, indien de patiënt geen keelpijn meer aangaf op dag 3, maar wel op dag 4 en 5, en de pijn verdween opnieuw op dag 6 en 7, werd de duur van de keelpijn berekend op 5 dagen.

Als secundaire effectparameters werden beschouwd het optreden van poststreptokokkencomplicaties en van recidieven van keelpijn en andere bovensteluchtweginfecties in de 6 maanden na insluiting. De bacteriologische effectparameter was de eradicatie van de β -hemolytische streptokokken.

Therapietrouw. Het innemen van de capsules werd gemeten door dagboekregistratie en het tellen van de overgebleven capsules in de medicatiehouder, die de patiënt na 14 dagen terugbracht naar de praktijk. Per definitie was de patiënt therapieontrouw als meer dan 1 feneticillinedosis was overgeslagen in de 3-daagse kuur of meer dan 2 feneticillinedoses in de 7-daagse kuur.

Data-analyse. Alle analyses werden uitgevoerd met het Statistical Package for the Social Sciences 7.0, volgens het 'intention to treat'-principe. Categorische verschillen tussen de 3 behandelgroepen werden getest met de χ^2 -toets (met correctie voor continuïteit) en de Fisher-exacttest (voor kleine aantallen). Kaplan-Meiercurves werden geconstrueerd om de duur van de keelpijn en de beperkingen weer te geven; de gevonden verschillen werden getoetst met Wilcoxon-Gehan-analyse. Tevens werd modificatie van het behandelingseffect door patiënteigenschappen getoetst (met de Wald-toets). De Kaplan-Meier-analyses werden herhaald voor de patiënten die niet uitvielen, teneinde de resultaten van deze 'on treatment'-analyse te vergelijken met die van de intention-to-treatstrategie.

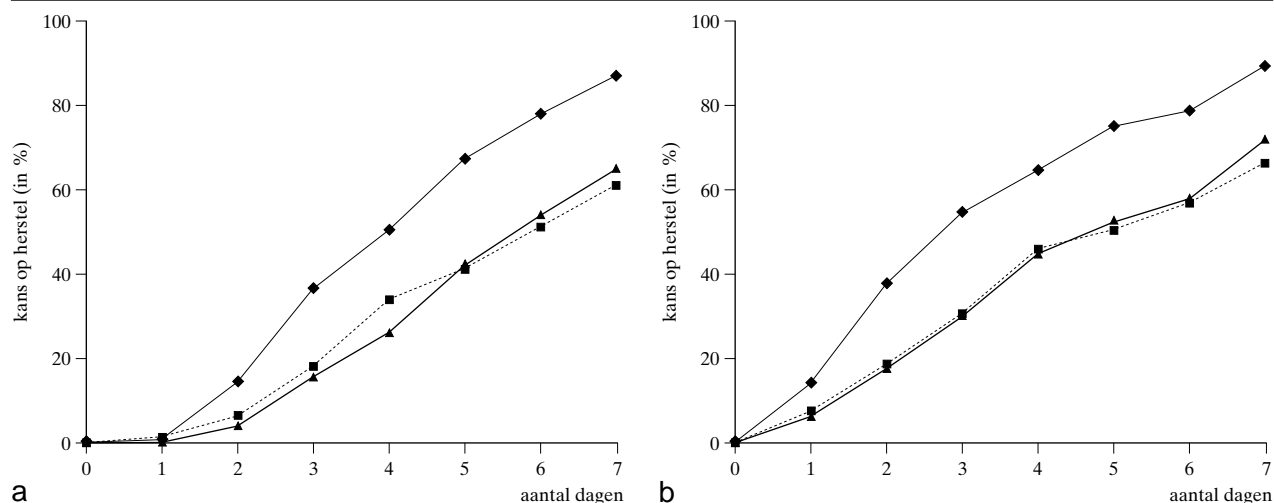
RESULTATEN

Van de 1147 patiënten met acute keelpijn hadden 241 minder dan 3 van de 4 Centor-criteria. Voorts werden 142 patiënten uitgesloten om medische redenen; 73 van

hen waren volgens de huisarts te ziek om aan placebo blootgesteld te worden. Van de resterende 764 geselecteerde patiënten werden 203 niet gerandomiseerd, meestal omdat zij niet wilden of konden participeren. Deze 203 patiënten voldeden vaker aan alle 4 Centor-criteria dan de 561 geïncludeerde patiënten (136/203 (67%) respectievelijk 266/561 (47%)). De patiëntkenmerken van de 561 patiënten staan vermeld in tabel 1.

De patiënten die gedurende 7 dagen feneticilline slikten, waren na mediaan 3,6 dagen definitief van de keelpijn hersteld; dit was 1,9 respectievelijk 1,7 dagen sneller dan zij die feneticilline gedurende 3 dagen slikten en zij die placebo kregen (figuur a en tabel 2). Van de 3-daagse feneticillinegroep had 40% (77/194) later in de week een recidief, tegenover 5% (10/190) van de 7-daagse feneticillinegroep. Omdat de laatste dag dat keelpijn werd geregistreerd in het dagboek, telde voor de analyse, lopen de Kaplan-Meier-curves van beide feneticillinegroepen reeds gedurende de eerste 3 dagen uiteen.

Het gebruik van pijnstillers was tot dag 4 gelijk in alle



	dag 0	dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	dag 6	dag 7
feneticilline								
7 dagen	190; 0	181; 2	177; 27	175; 64	172; 87	169; 114	166; 129	158; 138
3 dagen	194; 0	184; 3	183; 12	181; 33	178; 61	176; 72	175; 90	167; 102
placebo	177; 0	168; 0	165; 7	164; 26	160; 42	156; 66	154; 84	146; 95

aantal patiënten 'at risk'; aantal herstelde patiënten

	dag 0	dag 1	dag 2	dag 3	dag 4	dag 5	dag 6	dag 7
feneticilline								
7 dagen	190; 0	181; 25	177; 66	175; 96	172; 111	169; 127	166; 131	158; 142
3 dagen	194; 0	184; 14	183; 34	181; 55	178; 82	176; 89	175; 100	167; 111
placebo	177; 0	168; 10	165; 29	164; 49	160; 72	156; 82	154; 89	146; 105

aantal patiënten 'at risk'; aantal herstelde patiënten

Reciproque Kaplan-Meier-curve van het aantal dagen dat (a) keelpijnklachten en (b) beperkingen in dagelijkse activiteiten blijvend verdwenen waren bij volwassen patiënten die de huisarts bezochten wegens keelpijn ≤ 7 dagen en 3 of 4 Centor-criteria (koorts in de anamnese, afwezigheid van hoest, pijnlijke voorste halslymfklieren en (tonsillair) exsudaat), en die werden behandeld met feneticilline gedurende 7 (\blacklozen) of 3 dagen (\blacksquare) of met placebo (\blacktriangle). Het verschil tussen de 7-daagse en de 3-daagse kuren komt door de hogere recidiefrequentie in de 3-daagse feneticillinegroep. Gaf bijvoorbeeld een patiënt keelpijn aan op dag 1, 2 en 5, dan werd de keelpijnperiode berekend op 5 en niet op 2 dagen.

TABEL 2. Verschil van de mediane herstelduur van acute keelpijn tussen verschillende behandelgroepen van in totaal 561 volwassen patiënten die de huisarts bezochten wegens keelpijn ≤ 7 dagen en 3 of 4 Centor-criteria*, regio Zwolle-Kampen, 1994/96, per keelweekresultaat†

keelweek	aantal patiënten	verschil met feneticillinebehandeling gedurende 7 dagen versus			
		feneticilline, 3 dagen		placebo, 7 dagen	
		aantal dagen	p‡	aantal dagen	p‡
<i>β-hemolytische streptokokken</i>					
groep A					
3+	254	2,5	< 0,001	2,5	< 0,001
< 3+	26	2,5	0,08	2,4	0,09
niet-groep A					
3+	111	1,5	0,03	1,1	0,05
< 3+	51	0,8	0,8	0,8	0,9
<i>negatief</i>					
	119	0,3	0,26	0,9	0,09
totaal	561	1,9	< 0,001	1,7	< 0,001

*Koorts in de anamnese, afwezigheid van hoest, pijnlijke voorste halslymfklieren en (tonsillair) exsudaat.

†Groeidichtheid tot in de derde entstreep werd gedefinieerd als 3+.

‡Wilcoxon-Gehan-analyse.

behandelgroepen. Van dag 1 tot 7 daalde het gebruik van pijnstillers in de 7-daagse feneticillinegroep van 61 tot 5%. Deze daling was in de overige behandelgroepen veel geringer.

De 7-daagse feneticillinekuur had het grootste effect op het verdwijnen van de keelpijn bij patiënten met β -hemolytische streptokokken groep A en bij diegenen met een hoge groeidichtheid (3+) voor niet-groep-A-streptokokken (zie tabel 2). Leeftijd boven de 27 jaar versterkte dit effect van feneticilline, terwijl de aanwezigheid van 4 Centor-criteria, tonsillectomie in de anamnese en een korte duur van de keelpijn (≤ 3 dagen) bij insluiting geen invloed hadden.

Patiënten die feneticilline gedurende 7 dagen kregen, ervoeren geen beperkingen meer van keelpijn in het dagelijkse leven na gemiddeld 2,7 dagen, dat is 2,2 respectievelijk 2,0 dagen eerder dan de overigen (zie figuur b; $p < 0,001$, voor beide vergelijkingen). De duur van het school- en werkverzuim van de 267 patiënten die bij inclusie verzuim wegens keelpijn aangaven, verschilde echter niet tussen de 3 behandelgroepen.

Uit de placebogroep kregen 6 personen (1/177; 3%) een tweede uiting van een streptokokkeninfectie of een complicatie: erysipelas van de hand ($n = 1$), impetigo ($n = 1$), voorbijgaande polyarthritis ($n = 1$) en een peritonsillair abces ($n = 3$). In de feneticillinegroepen waren 13 patiënten (384; 3,4%) therapieontrouw, voor 3 van hen waren bijwerkingen van feneticilline reden de behandeling te staken.

Er kregen 23 met placebo behandelde patiënten (13%) alsnog antibiotica wegens klinische verslechtering. De uitkomsten van de on-treatmentanalyse verschilden niet wezenlijk van die van de intention-to-treatstrategie.

Keelpijnrecidieven in de 6 maanden na inclusie kwamen even vaak voor in de 7-daagse feneticillinegroep als in de placebogroep, maar vaker in de 3-daagse feneticillinegroep. Dit verschil was echter niet terug te zien in een veranderde consultfrequentie (tabel 3). De 7-daagse feneticillinekuur was het effectiefst in het eradiceren van groep-A- en groep-G-streptokokken, maar niet van groep-C-streptokokken (tabel 4).

BESCHOUWING

In dit onderzoek bij volwassenen met acute keelpijn reduceerde een 7-daagse feneticillinekuur de duur van zowel keelpijn als beperkingen van de dagelijkse activiteiten met ongeveer 2 dagen. Deze reductie werd niet alleen gevonden bij patiënten met groep-A-strepto-

TABEL 3. Recidieven van keelpijn en bovensteluchtweginfecties bij 561 volwassen patiënten (%) die de huisarts hadden bezocht wegens keelpijn ≤ 7 dagen en die 3 of 4 Centor-criteria* hadden, regio Zwolle-Kampen, 1994/96, per behandelgroep

	feneticilline, gedurende		placebo
	7 dagen	3 dagen	7 dagen
<i>keelpijn, in de periode</i>			
dag 8-15†	56/174 (32)	73/177 (41)‡	44/156 (28)
dag 60-180§	52/159 (33)	56/148 (38)‡	35/142 (25)
dag 16-180	19/141 (14)	15/125 (12)	10/119 (8)
<i>bovensteluchtweginfectie, in de periode</i>			
dag 8-15 (hoest)	32/173 (19)	44/177 (25)	29/155 (19)
dag 60-180§	95/159 (60)	96/148 (65)	78/142 (55)
dag 16-180	27/141 (19)	28/125 (22)	17/119 (14)

*Koorts in de anamnese, afwezigheid van hoest, pijnlijke voorste halslymfklieren en (tonsillair) exsudaat.

†Geregistreerd bij herbezoek op dag 15 (persisterende of recidiverende keelpijn).

‡ $p < 0,05$ voor het verschil met de placebogroep (χ^2 -toets voor gepaarde waarnemingen).

§Geregistreerd bij telefonische interviews na 2, 4 en 6 maanden (tenminste 1 episode keelpijn, respectievelijk bovensteluchtweginfectie: minimaal 3 dagen keelpijn, hoest, loopneus of oorpijn).

||Geregistreerd door huisarts bij consult van patiënt in medisch dossier (tenminste 1 episode keelpijn, respectievelijk bovensteluchtweginfectie: faryngitis/tonsillitis, otitis media, sinusitis of aspecifieke bovensteluchtwegklachten).

TABEL 4. Aantal patiënten (%) met acute keelpijn en β -hemolytische streptokokken in een keelweek, bij wie een keelweek 2 weken later negatief was, na behandeling met feneticilline gedurende 7 of 3 dagen of na placebobehandeling*

<i>β-hemolytische streptokok</i>	feneticilline, gedurende		placebo
	7 dagen	3 dagen	7 dagen
groep A	57/79 (72)†	36/87 (41)‡	5/70 (7)
groep C	8/20 (40)	4/18 (22)	3/15 (20)
groep G	15/17 (88)†	4/10 (40)	4/15 (27)

*Er vielen 44 patiënten met groep-A-streptokokken bij insluiting om verschillende redenen uit in de loop van het onderzoek.

† $p < 0,05$ voor het verschil met de placebogroep en $p < 0,05$ voor het verschil met de groep die 3 dagen feneticilline gebruikte (χ^2 -toets voor gepaarde waarnemingen of Fisher-exacttoets).

‡ $p < 0,05$ voor het verschil met de placebogroep.

kokken, maar ook bij diegenen met 3+-niet-groep-A-streptokokken.

Onze patiënten werden op basis van klinische kenmerken geselecteerd. De 'strep-test', een snelle groep-A-antigeendetest, werd niet gebruikt omdat het beleid van Nederlandse huisartsen bij acute keelpijn gegrond is op klinische en niet op bacteriologische criteria.¹⁰ Bovendien zou zo'n test alle patiënten met niet-groep-A-streptokokken hebben uitgesloten. De patiënten die deelname weigerden wegens hun voorkeur voor feneticillinebehandeling, waren mogelijk zieker dan de gerandomiseerde patiënten, omdat zij aan meer Centor-criteria voldeden. Omdat waarschijnlijk de ziekste patiënten niet participeerden (wegens exclusie door arts of weigering van patiënt), zou insluiting van deze patiënten een nog groter effect van feneticilline hebben kunnen laten zien.

Dat een 7-daagse feneticillinebehandeling voor keelpijnpatiënten met groep-A-streptokokken een winst van 2,5 dag oplevert, is niet eerder beschreven. Voorzover ons bekend, werden de laatste 50 jaar 6 placebocontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar het effect van penicilline op het klinisch herstel. Hierbij bedroeg de duur van de kuur 5¹⁵⁻¹⁷ dan wel 10³⁻⁵ dagen. De gemiddelde winst was een versneld klinisch herstel van een halve tot één dag, met name voor de patiënten met groep-A-streptokokken. Wegens verschillende methodologische beperkingen konden wij deze onderzoeken niet vergelijken met de onze. Een recente meta-analyse van 10.484 patiënten met acute keelpijn kwam uit op een verkorting van de klachten van ongeveer 8 uur.¹ De enorme verscheidenheid aan insluitingscriteria (met name leeftijd), bacteriologische methoden en klinische effectparameters belemmeren een goede vergelijking met onze resultaten.

Onze bevinding dat een 7-daagse kuur effectief is bij patiënten met niet-groep-A-streptokokken en een groei-dichtheid tot in de derde entrestreep ondersteunt eerdere aanwijzingen in de literatuur omtrent de causale rol van deze bacteriën, mits in hoge groeidichtheid aangetroffen, bij keelinfecties.^{18 19}

De effecten van de 3-daagse feneticillinekuur en van placebo verschilden van elkaar. Het verschil tussen de 3- en 7-daagse feneticillinegroepen gedurende de eerste 3 dagen behandeling is een artefact (zie de figuur). Vanwege de definitie 'blijvend herstel van symptomen' werd tijdelijk symptoomherstel, in de eerste dagen van de week, beschouwd als therapiefalen, totdat de symptomen blijvend verdwenen waren. In de 3-daagse feneticillinegroep trad therapiefalen het vaakst op. Deze groep toonde tevens een verhoogde recidiefkans in de volgende 6 maanden (zie tabel 3). Hoewel de reden onbekend is, zou het kunnen zijn dat de 3-daagse kuur enerzijds lang genoeg was om de natuurlijke immuunrespons in te perken en anderzijds te kort om voldoende pathogene streptokokken uit te roeien, mogelijk vanwege internalisering in de luchtwegepitheelcellen.²⁰

De kans op recidivering van keelpijn was even groot in de 7-daagse feneticillinegroep als in de placebogroep. Dit was ook al in een vorig placebocontroleerd on-

derzoek gevonden.⁴ In een ander onderzoek naar de recidiefkans werd het eerder voorschrijven van antibiotica verantwoordelijk gehouden voor het grote aantal herhalingsbezoeken in de penicillinegroep.²¹ Het door ons gevonden verlaagde risico op een keelabces bij feneticillinegebruik komt overeen met het relatieve risico van 0,19, berekend in de recente meta-analyse.¹ Hoewel eradicatie van groep-A-streptokokken lager was dan de 91%-eradicatie na een 10-daagse behandeling,⁸ is nooit het bewijs geleverd dat de 10-daagse kuur de niet-purulente complicaties effectiever voorkomt dan een 7-daagse kuur feneticilline.¹

CONCLUSIE

Indien het doel van penicillinebehandeling een versneld klinisch herstel en een verminderd risico op purulente complicaties is, is een 7-daagse kuur de meest effectieve voor volwassenen met acute keelpijn veroorzaakt door groep-A- en waarschijnlijk ook door niet-groep-A-streptokokken. Omdat de 3-daagse penicillinekuur niet effectief was en een 5-daagse kuur waarschijnlijk ook te kort,^{7 8} dient de trend in West-Europa van 'een korte duur van de kuur' ontraden te worden bij de behandeling van streptokokkenkeelontsteking. Gezien het brede scala patiënten dat met keelpijn de huisarts bezoekt, is verdere verfijning van de huidige diagnostiek nodig om een verantwoord voorschrijfgedrag van penicilline te garanderen.

Dit onderzoek werd financieel mogelijk gemaakt door Groene Land Achmea Verzekeringen en door de Stichting Gezondheidszorgonderzoek IJsselmond in Zwolle. Boots Healthcare in Naarden leverde de paracetamoltabletten.

ABSTRACT

Penicillin B for acute throat infections in adults: rapid resolution of symptoms after a 7-day treatment as compared to a 3-day treatment or a placebo; a randomized double-blind study

Objective. To assess whether a 3-day course of phenethicillin (penicillin B) for sore throat patients with regard to the acceleration of clinical recovery and the prevention of recurrences and complications, was as effective as a 7-day course or a placebo.

Design. Randomised and double-blind placebo-controlled.

Method. In the period 1994/96, 55 general practitioners at 43 surgeries in the Netherlands (Kampen-Zwolle region) treated 561 patients, aged 15-44 years, with sore throat \leq 7 days and at least 3 of the 4 Centor criteria (history of fever, absence of cough, swollen tender anterior cervical lymph nodes, and (tonsillar) exudates) with 7 days of penicillin B, 3 days of penicillin B followed by 4 days of placebo, or 7 days of placebo. The patients noted their clinical recovery during the first week. The GPs took a throat smear for culturing purposes both before the treatment and two weeks thereafter. Two, four and six months after the treatment, the research assistant contacted the patient by phone to establish whether the sore throat symptoms had recurred and if there were other upper respiratory tract symptoms.

Results. One hundred and ninety patients were treated with penicillin B for 7 days, 194 patients were treated with penicillin B for 3 days and 177 patients were given a placebo. The average age in the 3 groups was 28 years and the percentage of men in each group was 39, 36 and 39 respectively. After a me-

dian period of 3.6 days, the sore throat symptoms had permanently disappeared in the 7-day penicillin B group; this was 1.9 days earlier than in the 3-day penicillin B group and 1.7 days earlier than in the placebo group ($p < 0.001$). Symptoms resolved 2.5 days earlier in patients with group A streptococci ($p < 0.001$) than in the other 2 treatment groups and 1.5 days ($p = 0.03$) respectively 1.1 days ($p = 0.05$) earlier in patients with high colony counts of non-group A streptococci. Twenty-three (13%) of the placebo-treated patients were administered antibiotics due to a clinical deterioration and 3 of them developed a peritonsillar abscess. A sore throat recurred more often in the 3-day penicillin B group than in the other treatment groups.

Conclusion. A 7-day, and not a 3-day, penicillin B treatment resulted in a more rapid resolution of the symptoms than a placebo in adult patients with an acute sore throat and (group A) streptococcal pharyngitis.

LITERATUUR

- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update Software; 2000.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574-83.
- De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:581-5.
- Dagnelie CF, Graaf Y van der, Melker RA de, Touw-Otten FWM. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
- Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997;314:722-7.
- Schwartz RH, Wientzen jr RL, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981;246:1790-5.
- Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, De Meo K, Kaplan EL. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987;141:224-7.
- Stromberg A, Schwan A, Cars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988;20:37-46.
- Melker RA de, Kuyvenhoven MM. Management of upper respiratory tract infection in Dutch general practice. *Br J Gen Pract* 1991; 41:504-7.
- Dagnelie CF, Zwart S, Balder FA, Romeijnders ACM, Geijer RMM. NHG-standaard Acute keelpijn (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:271-8.
- Williams jr JW, Holleman jr 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.
- Kozyrskij AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279: 1736-42.
- Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-70.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-46.
- Chapple PAL, Franklin LM, Paulett JD, Tuckman E, Woodall JT, Tomkinson AJH, et al. Treatment of acute sore throat in general practice. *BMJ* 1956;1:705-8.
- Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981;225:234-9.
- Howe RW, Millar MR, Coast J, Whitfield M, Peters TJ, Brookes S. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997;47:280-4.
- 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.
- 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.
- Neeman R, Keller N, Barzilai A, Korenman Z, Sela S. Prevalence of internalisation-associated gene, *prtF1*, among persisting group A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 1998;352:1974-7.
- Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997;315:350-2.

Aanvaard op 19 oktober 2000

Bladvulling

De nieuwe drankwet

Parijs. – De Kamer en de Senaat hebben een nieuwe drankwet aangenomen, die op 1 Januari in werking is getreden. De belasting op de zoogenaamde 'gezonde dranken' is sterk verlaagd: voor 1 H.L. wordt 1 fr. 50 accijns betaald, voor appel- en perewijn 0.80 frs., voor bier 25 cM. per graad-hectoliters. Daarentegen wordt het gedestilleerd (brandewijn, absinth, likeuren) belast met 220 frs. per L. zuiveren alcohol, een verhoging van 40 pCt. In de Kamer heeft VAILLANT een amendement doen aannemen, strekkende om den verkoop te verbieden van gevaarlijke 'essences', waardoor de absinth-fabrikanten den nekslag zouden hebben gekregen, maar de Senaat zag hierin een gevaar voor de parfumerie-nijverheid en heeft het verbod beperkt tot die essences, waarvan de Académie de Médecine zou verklaren, dat zij gevaarlijk zijn.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45I:208.)

Wijs of onwijs

In (...) wordt door FERRARI een uniforme wijze van onderzoek voor de krankzinnigen aanbevolen, ten einde de beoordeeling van een geval door verschillende geneeskundigen of in de literatuur te vergemakkelijken. Bij zijn schema is een lijst gevoegd met 47 vragen, aan den krankzinnigen te stellen, waarvan Ref. hier het gedeelte, dat op de zedelijke gevoelens betrekking heeft, wenscht weder te geven, omdat daaruit blijkt dat een wijze meer kan vragen, dan een onwijze zoo maar ineens kan beantwoorden.

42. Wat zoudt gij doen, als gij iemand in het water zoudt zien vallen? 43. Wat zoudt gij doen als iemand U wilde slaan of doden? 44. Mag men vloeken? 45. Mag men doden? 46. Waarom mag men niet stelen? 47. Is het vergeeflijk of te rechtvaardigen, als een wanhopige zich van het leven berooft?

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45I:264.)