

# Acute keelpijn

## 1. Inleiding

### Motivatie voor de richtlijn

Acute keelpijn is een frequente klacht in de huisartsenpraktijk (3%). Hierbij worden ongeveer 30% streptococcen vastgesteld: deze groep valt uiteen in 1/3 dragers en 2/3 actieve streptococceninfecties. Op 100 patiënten met acute keelpijn komt er dus hoogstens 20% in aanmerking voor een antibioticum. Dit staat in schril contrast met het werkelijke voorschrijfgedrag van artsen die in de meerderheid van de gevallen een antibioticum voorschrijven. Daarbij komt dat men in de laatste decennia zelfs vragen is gaan stellen over de zin van antibiotica, zelfs bij een streptococcenangina<sup>1</sup>.

Het is ook belangrijk te vermelden dat het beleid voor het allergrootste deel gebeurt door de arts zelf: zelden dient er voor deze klacht verwezen te worden.

## 2. Problematiek

Actueel staat de arts voor het dilemma al of niet antibiotica voor te schrijven bij acute keelpijn. Dit geldt vooral wanneer de verwachting naar antibiotica uitgaat van de patiënt.

Een zestal wetenschappelijke redenen worden aangehaald: ze worden getoetst aan valide onderzoek.

### ■ Preventie van acuut reumatisch lijden (A.R.)

Dit is de voornaamste reden waarom reeds 50 jaar antibiotica worden voorgeschreven voor een acute streptococckenkeel.

Uit de Fort-Warren Studies, gepubliceerd in de vijftiger jaren, zou blijken dat een kuur van 10 dagen met penicilline voor een acute streptococcenpharyngitis, de kans op acuut reumatisch lijden zou verminderen van 3% naar 0,3%<sup>2</sup>.

Ondertussen zijn er heel wat kritische beschouwingen die deze stelling in twijfel trekken<sup>3</sup>.

Acuut Reuma is sinds enkele jaren een eerder uitzonderlijke ziekte in de Westerse landen: het heeft geen zin hiervoor nog antibiotica voor te schrijven bij acute keelpijn<sup>4</sup>.

## ■ Preventie van acute post-streptococce-glomerulonephritis

Ook preventie van acute post-streptococce-glomerulonephritis was jarenlang een indicatie om antibiotica voor te schrijven. Zoals voor AR daalde ook de morbiditeit én mortaliteit van deze ziekte sinds méér dan 100 jaar, zonder enig effect van antibiotica: een consensusconferentie was reeds in 1971 tot deze conclusie gekomen<sup>5</sup>.

## ■ Preventie van suppuratieve complicaties

Vroegere niet dubbelblinde studies gaven wisselende resultaten<sup>6</sup>. In de laatste 10 jaar werden verschillende dubbelblinde onderzoeken verricht: deze konden niet aantonen dat antibiotica bij acute keelpijn suppuratieve complicaties voorkomen<sup>7</sup>. Een meta-analyse van alle studies, valide en niet valide, geeft aan dat antibiotica de incidentie van sinusitis en abces kunnen verminderen<sup>8</sup>. De meeste placebo-gecontroleerde studies vinden geen verschil<sup>10</sup>.

## ■ Preventie van "toxic-shock-like" syndroom

Sommige rapporten waarschuwen voor een "toxic-shock-like" syndroom dat veroorzaakt wordt door een streptococce-exotoxine. Nu blijkt dat antibiotica niet in staat zijn deze ernstige maar zeldzame complicatie te voorkomen<sup>9</sup>.

## ■ Effect op klinische evolutie

Cruciaal is de vraag of antibiotica de klinische evolutie van acute keelpijn positief kunnen beïnvloeden. Enkele Amerikaanse én Europese valide studies hebben aangetoond dat er een winst is van 1 tot 2 dagen, maar dan alleen voor de streptococcepharyngitis en indien de antibiotica worden toegediend binnen 2 dagen na het begin van de symptomen: de grote meerderheid van patiënten met acute keelpijn heeft geen voordeel van antibiotica<sup>10</sup>.

## ■ Effect op werk- en schoolverlet

Daarbij blijkt dat toediening van antibiotica geen vervroegde werkhervatting of schoolgang voor gevolg heeft<sup>11</sup>.

## ■ Preventie van streptococce-epidemie

Wel kan het toedienen van penicilline zinvol zijn bij het indijken van een streptococce-epidemie in een gesloten gemeenschap: reeds na 48 uur kan men aannemen dat een kind een streptococce-vrije keel heeft<sup>12</sup>.

Uit dit overzicht blijkt dat antibiotica enkel bij een streptococce-angina (30%) een vermindering van de ziekteduur kunnen geven van 1 tot 2 dagen. De vraag stelt zich dus hoe we patiënten met een streptococcepharyngitis kunnen onderscheiden van de meerderheid met virale of ongekende oorzaak.

### 3. Etiologie

Welke kiemen zijn verantwoordelijk voor acute keelpijn ?

Merkwaardig genoeg is gedurende vijftig jaar weinig veranderd aan de verantwoordelijke kiemen.

Uit recent onderzoek in België<sup>13</sup> en Nederland<sup>14</sup> blijkt er een goede overeenkomst in vóórkomen van kiemen: de Nederlandse cijfers worden tussen haakjes weergegeven.

De streptococcenprevalentie voor groep A  $\beta$  hemolytische streptococcen (GABHS) is 27,3 % (32%). Ook voor de groep C en G wordt aangenomen dat zij pathogeen zijn : 0,7% voor C (7%), en 0,5% voor G (4 %). Daarnaast werden in de Vlaamse studie nog 1,7% gekweekt van de B en F groep (5%). Globaal genomen worden dus in 28,5% van de gevallen pathogene streptococcen gevonden versus 43% in de Nederlandse studie.

Van sommige andere kiemen wordt nog aanvaard dat ze pathogeen zijn. Fusospirillairen werden ook hier gekweekt (0,5%), terwijl Neisseria Gonorrhoeae en Corynebacterium Diphtheriae in minder dan 1% van de gevallen verantwoordelijk zijn voor acute keelpijn: in de beide studies werden ze niet teruggevonden.

Men neemt aan dat acute keelpijn in 40% van virale oorsprong is, dat in 30% geen pathogene kiem gekweekt wordt en dat uiteindelijk in 30% pathogene streptococcen gevonden worden, waarvan dan nog ongeveer 30% dragers zijn<sup>15</sup>.

### 4. Differentiaal diagnose

Keelirritatie

Vooraf bij rokers of bij omgevingsfactoren.

Mononucleosis infectiosa

Meestal bij jonge personen die vaak langer dan een week moe en ziek zijn. Gewoonlijk zijn er ook klieren op andere plaatsen; ook lever en milt kunnen gezwollen zijn.

Peritonsillair abces

Hevige opzetting van één (of twee) tonsil(len) met slikmoeilijkheden voor gevolg.

Mycotische pharyngitis

Witte stippen in de tonsillen. Weinig roodheid of ontsteking en patiënten voelen zich niet echt ziek.

Angina van Plaut-Vincent

Een unilaterale, ulcerieuze, subacute, necrotiserende tonsillitis. Er is een vergezellende halsklier. Men ziet een krater in de tonsil met daarop een fibrinebeslag.

Difterie

Beslagen die de grens van de tonsil overschrijden tot op de tonsilbogen in het verhemelte.

Malaria

Bij rode keel en koorts én terugkeer uit de tropen<sup>16</sup>.

## 5. Diagnosemiddelen

Een arts heeft een viertal diagnosemiddelen ter beschikking die hij kan gebruiken: anamnestic-klinische methode, de streptest, de keelkweek en de ASLO-titerbepaling. Indien men bij acute keelpijn een antibioticum wil starten, dient dit te gebeuren binnen de 48 uur na het krijgen van de symptomen. Daarom komen theoretisch enkel diagnosemiddelen met onmiddellijk resultaat in aanmerking: klinisch onderzoek en streptest.

### Klinisch onderzoek

Het blijkt moeilijk een zekerheidsdiagnose te stellen van een streptococcenangina. De sensitiviteit van de klinische score door artsen in de eerste lijn ligt tussen 36% en 73%: men heeft dus gemiddeld 1 kans op 2 om de diagnose te missen<sup>17</sup>. Theoretisch zijn er de 4 criteria van Centor om ons te helpen: tonsillair exudaat, submandibulaire adenopathie, koorts > 38,5 °C rectaal en afwezigheid van hoest. Ook als die 4 kenmerken positief zijn, is de kans op een positieve streptococcenkeel slechts 1 op 2. Daarbij dient steeds in rekening gebracht te worden dat –zoals aangebracht in de inleiding– 1/3 van de patiënten drager is<sup>18</sup>.

### Snelle streptest (antigendetectie van streptococcus pyogenes)

Deze test heeft in de eerste lijn een sensitiviteit van 70%; wetenschappelijk gezien is dit te laag<sup>19, 20</sup>.

### Keelkweek

Alhoewel deze methode als gouden standaard gebruikt wordt, is de sensitiviteit ook maar 73 tot 80%, vergeleken met de ASLO-methode<sup>21</sup>. Daarnaast duurt het enkele dagen vooraleer de uitslag bekend is: te laat om dan eventueel te starten met penicilline. Indicaties voor een keelkweek zijn tweeërlei: opsporen van GABHS (Groep A  $\beta$ -hemolytische streptococci)-positieven bij een epidemie in een gesloten gemeenschap, en bij recidiverende acute keelpijn.

### ASLO-titer

In de eerste lijn is deze titerbepaling verlaten omdat een interval van minstens 2 tot 3 weken dient ingebouwd. Toch is dit de enige manier om met zekerheid te weten of er werkelijk sprake is geweest van een actieve streptococceninfectie. Bij toediening van een antibioticum wordt de titerstijging onderdrukt, zodat men hierover zelfs geen uitspraak meer kan doen<sup>22</sup>.

Besluitend over de diagnostische middelen kan men stellen dat er op dit ogenblik géén ideale test is om een diagnose te stellen van een GABHS-angina. Keelkweek en ASLO-titer nemen te veel tijd in beslag en het anamnestic-klinisch onderzoek of de streptest hebben een te lage sensitiviteit.

## 6. Richtlijnen - aanpak

Bij patiënten met acute keelpijn komt het er vooral op aan een differentiaal diagnose te maken met andere (ernstige) aandoeningen dan een streptococcenangina, alsook risicopatiënten te identificeren.

### ANAMNESE

#### Hoelang duurt de pijn reeds?

- langer dan 3 dagen: kans op antibioticumeffect is gering;
- langer dan 7 dagen: chronische keelpijn die kan berusten op andere oorzaken (omgevingsfactoren, roken).

#### Hoesten?

- afwezigheid van hoesten is één van de vier criteria van Centor.

#### Koorts?

- temperatuur  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  rectaal is een tweede criterium van Centor.

#### Hevige slikpijn of grote moeilijkheden bij het eten?

- cave: abcesvorming.

#### Moeheid langer dan 7 dagen?

- cave: mononucleosis infectiosa, leucemie, agranulocytose.

#### Risicopatiënt?

- oncologische patiënt;
- acuut reumatisch lijden;
- verminderde algemene weerstand;
- GABHS-epidemie in gesloten gemeenschap;
- toxisch syndroom: erge ziekte-toestand;
- recidieven  $\geq 5$  per jaar (2 jaar na elkaar).

Deze lijst is niet limitatief. De huisarts oordeelt in geweten wie risicopatiënten zijn (hartinsufficiëntie, kleplijden, astma,...). Deze patiënten komen om defensieve redenen in aanmerking voor antibiotica, ook al zijn hier geen klinische studies voorhanden die dit onderbouwen.

### LICHAMELIJK ONDERZOEK

#### Mond en keel

- beslag: 3<sup>o</sup> criterium van Centor;
- verplaatsing van uvula en/of verplaatsing van tonsil naar mediaal: abces;
- erosie of ulceratie: aften, herpes;
- petechiën: mononucleosis infectiosa, stafylococci, meningococci.

#### Halsklieren?

- aanwezigheid van gezwollen en/of drukpijnlijke klieren zijn het 4<sup>o</sup> criterium van Centor.

#### Huid?

- roodvonk uitsluiten: kersrode tonsillen, frambozentong, peri-orale bleekheid, exantheem, petechiën, ...

Bij vermoeden van mononucleosis infectiosa of leucemie: verder onderzoek naar klieren, lever, milt.

## THERAPIE

### Lokale middelen

Er zijn geen valide studies om het gebruik van ontsmettende en/of pijnstillende middelen te onderbouwen<sup>23</sup>.

### Pijnstilling

De voorkeur gaat naar paracetamol, gezien zijn geringere nevenwerkingen dan acetylsalicylaat. Een bijkomende reden kan zijn dat, indien tonsillectomie nodig wordt, het risico op bloeding te groot wordt bij acetylsalicylaat.

### Antibiotica

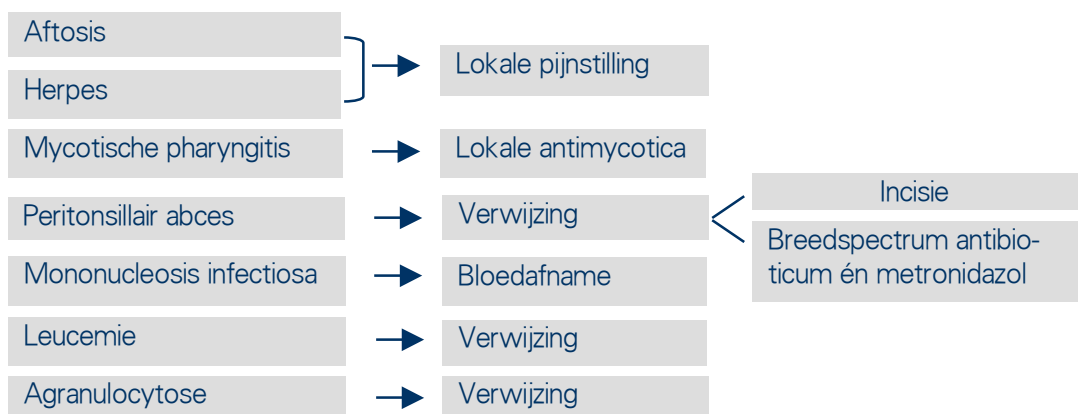
Er zijn drie groepen die op basis van placebo-gecontroleerde studies bewezen hebben het klinische verloop van een acute streptococceninfectie te kunnen beïnvloeden: smal-spectrum penicilline, breed-spectrum penicilline (amoxicilline) en cefalosporines.

De voorkeur gaat nog altijd naar eenvoudige smal-spectrum penicilline. Amoxicilline en cefalosporine hebben een te breed spectrum, meer bijwerkingen en zijn ook duurder. Na 50 jaar blijft de GABHS nog steeds zeer gevoelig aan smal-spectrum penicilline.

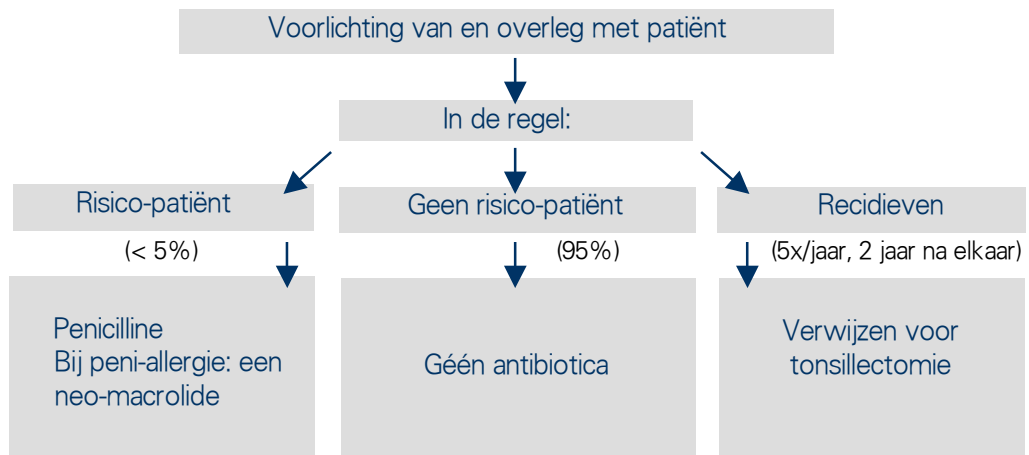
Het feit dat na een kuur soms nog 10 tot 15 % van de kweken positief blijken ("bacteriological failure") heeft geen klinische betekenis: er hoeft dus geen tweede antibioticum gestart te worden<sup>24, 25</sup>.

## BELEID

### ● Beleid bij andere pathologie



## ● Beleid bij acute keelpijn



### Risicopatiënt (<5%)

Zoals vermeld in "Anamnese" zijn risicopatiënten: anamnese van acuut reumatisch lijden, verminderde algemene weerstand (oncologische patiënt), recidieven 5 of meer per jaar, GABHS-epidemie in een gesloten gemeenschap, een toxisch syndroom (erg zieke patiënt met hoge koorts), en alle patiënten die door de huisarts als dusdanig benoemd worden.

Alhoewel geen placebogecontroleerde studies hierover beschikbaar zijn, wordt om defensieve redenen aangenomen hier te starten met een antibioticum.

Er wordt geopteerd voor het fenoxymethylpenicilline per os<sup>26</sup>.

- Kinderen: 25.000 IE/kg of meer per dag in 4 giften (gecommercialiseerd onder Oracilline® siroop - ook *magistraal te bereiden* - 120 ml 250.000 IE/ 5 ml).
- Volwassenen: 2 tot 4 miljoen IE per dag te verdelen over 4 giften; gezien tabletten peni-oral 1.000.000 IE ondeelbaar zijn, raden we dus 4 x 1.000.000 IE per dag aan.

Duur: 7 dagen (vroeger 10 dagen voor preventie van acuut reuma)<sup>27</sup>.

Bij 4 toedieningen per dag is therapietrouw wel heel belangrijk.

Alternatief: clometocilline minimum 500 mgr 2 tot 3 maal per dag.

Bij overgevoeligheid voor penicilline: neomacrolide. Duur: 7 dagen

### Geen risicopatiënt (>95%)

Er wordt informatie gegeven en overleg gepleegd met de patiënt, die inspraak krijgt in het medisch handelen.

Tijdens de informatie wordt uitgelegd dat

- Acute keelpijn, ook een streptococcenangina, een zelflimiterende aandoening is, die gemiddeld 5 à 7 dagen duurt.
- Het zeer moeilijk is te weten op klinische gronden of iemand een streptococcenangina heeft.
- Bij hoogstens 3 op de 10 patiënten antibiotica 1 tot 2 dagen vlugger laten genezen. Indien de patiënt 1 tot 2 dagen vlugger genezen moet zijn, kan het gebruik van een streptest overwogen worden<sup>19</sup>.

- Pijnstillers meestal de klachten van die enkele dagen kunnen overbruggen.
- Antibiotica je niet in staat stellen vlugger naar het werk of de school te gaan.
- Er ook enkele belangrijke nadelen en risico's verbonden zijn aan antibiotica:
  - ✓ maag- en darmlast (10%);
  - ✓ lichte allergie, met huiduitslag en jeuk (5%) zelden een anafylactische shock met toch kans op mortaliteit (1/100.000);
  - ✓ selectie van resistente stammen;
  - ✓ grotere kans op recidieven;
  - ✓ hogere kosten.

## 7. Wanneer verwijzen?

Patiënten met acute keelpijn worden best verwezen in geval van vermoeden van peritonsillair abces, bij vermoeden van leucemie of agranulocytose of bij vermoeden van andere onderliggende aandoeningen.

Er wordt ook verwezen bij recidieven van keelpijn 5 maal per jaar, 2 jaar na elkaar<sup>28</sup>.

## 8. Follow-up

Normaal wordt geen follow-up voorzien bij acute keelpijn.

- Men dient alle patiënten voor te lichten over eventuele verwickelingen:
  - ✓ toename van slikstoornissen en keelpijn (peritonsillair abces);
  - ✓ blijvende pijn, moeheid of ziek zijn (mononucleosis infectiosa, leucemie).
- Patiënten die antibiotica gekregen hebben, dienen informatie te krijgen over de mogelijke bijwerkingen (nausea, diarree, huiduitslag, jeuk, anafylactische reacties).

## 9. Kosten-baten analyse

Zoals reeds vermeld kunnen antibiotica het klinisch verloop van een acute streptococcenangina positief beïnvloeden, op voorwaarde dat ze binnen de 48 uur na het begin van de symptomen gestart worden.

Hierbij zijn echter enkele bemerkingen te maken die de arts en de patiënt dienen te overwegen vooraleer een beslissing te nemen.

- Uit het hoofdstuk over de diagnosemiddelen blijkt dat het zeer moeilijk is een onderscheid te maken tussen een positieve streptococcenangina en de andere (virale of onbekende) vormen. Het gevaar van overmedicalisering is dus reëel, gezien de incidentie van streptococceninfecties bij acute keelpijn slechts 30% is, waarvan dan nog een deel kiemdrager is.
- De patiënt dient gewaarschuwd voor mogelijke ongewenste nevenwerkingen: nausea en diarree (10%), lichte allergie (5%). Penicilline-anafylaxie schommelt tussen de 1 tot 4 per 10.000, maar kan tot mortaliteit leiden in 1 op 100.000 bij I.M. toediening; bij perorale toediening ligt dit nog lager<sup>29</sup>.



- Selectie van resistente micro-organismen.
- Er is alvast één studie die erop wijst dat de groep patiënten die antibiotica kregen significant méér teruggezien worden voor recidieven: 40% van de patiënten die géén antibiotica kregen komen binnen de 6 maand terug versus 60% voor patiënten die wel een antibiotica kregen<sup>30</sup>.
- Als alternatief voor 1 tot 2 dagen vroegere genezing door antibiotica kunnen pijnstillers wat langer gegeven worden
- Het blijkt dat toediening van antibiotica geen vervroegde werkhervatting of schoolbezoek kan bespoedigen.

## 10. Totstandkoming

Via een enquête binnen de WVVH werden een aantal belangrijke onderwerpen voor aanbevelingen aangeduid.

Binnen de stuurgroep werd uit deze lijst het onderwerp “acute keelpijn” geselecteerd. Dr. J. Matthys was kandidaat auteur.

In overleg werd een eerste versie van de tekst geschreven door Prof. dr. M. De Meyere, zelf betrokken bij het onderzoek rond acute keelpijn. Zo ontstonden twee co-auteurs.

Over punten waarover nog onduidelijkheid bestond, werd verdere literatuur nagekeken. Dit betrof vooral de waarde van de streptest en epidemiologische cijfers over het risico op ernstige nevenwerkingen bij penicillinegebruik.

Naar aanleiding van opmerkingen van experts (zie verder) werd de tekst verder aangepast. Toetsing in de kringen bracht geen inhoudelijke veranderingen.

## 11. Randvoorwaarden

Uit de aanbevelingstekst blijkt dat antibiotica slechts in uitzonderlijke gevallen geïndiceerd zijn bij acute keelpijn. Toch worden ze nog teveel voorgeschreven. Hierbij heeft de arts het soms moeilijk om te weerstaan aan de druk of de vraag van de patiënt naar antibiotica<sup>31</sup>.

- De concurrentiepositie waarin de arts zich bevindt (ten overstaan van collega’s huisartsen en specialisten) kan een rem zijn om rationeel voor te schrijven.
- In landen waar deze concurrentiepositie minder speelt, worden echter ook teveel antibiotica voorgeschreven bij acute keelpijn. Weliswaar voelen artsen zich oncomfortabel<sup>32</sup> wanneer ze voorschrijven tegen de evidentie. Ze realiseren zich dat restrictief antibiotica voorschrijven, de duur van het consult doet toenemen<sup>33</sup>. Uitleg over het natuurlijk beloop bij acute keelpijn, het onderscheid tussen bacterieel en viraal... zijn zaken die dikwijls leiden tot de vastgestelde verwarring bij patiënten.  
Een oplossing kan bestaan uit het verspreiden van (wachtzaal)folders en het voeren van nationale campagnes. Het is niet te voorspellen hoe klinici reageren op de waarde hiervan.

- Uit onderzoek blijkt dat de verwachting (de vraag) van de patiënt bij acute keelpijn zelden expliciet wordt gemaakt<sup>34</sup>. De tevredenheid van de patiënt is niet noodzakelijk gekoppeld aan het ontvangen van een antibioticumvoorschrift. Informatie, geruststelling en adequate pijnstilling zijn soms van groter belang. Consultatietechnieken die de vraag van de patiënt verhelderen, de precieze zorgen en ideeën over de aandoening zijn belangrijke instrumenten.
- Het beklemtonen van de voordelen van niet antibioticumgebruik, vooral bij kinderen, kan zeer vruchtbaar zijn.
- Risico's voor de individuele patiënt bij antibioticumgebruik (o.a. penicilline-allergie) dient in het centraal medisch dossier goed herkenbaar te zijn aangebracht.

## 12. Wijze van toetsing

### TOETSING DOOR EXTERNE EXPERTEN

De lijst van externe experts werd opgesteld in overleg met de auteurs van de aanbevelingen en met de stuurgroep Aanbevelingen van de WVVH. De ontwerp tekst werd opgestuurd voor commentaar naar de volgende experts: Prof. J. Craenen, huisarts (KUL), dr. C. Dagnelie, huisarts (Universiteit Utrecht), Prof. dr. H. Goossens, microbioloog (UIA), dr. B. Schmeltzer, NKO arts (AZ Middelheim), dr. S. Van Lierde, pediater (KUL), Prof. dr. J. Verbist, microbioloog (KUL), Prof. dr. G. Verschraegen, microbioloog (RUG).

Volgende aanpassingen werden aangebracht naar aanleiding van hun commentaar:

- Naar aanleiding van de opmerkingen van dr. C. Dagnelie werden volgende aanpassingen aangebracht:
  - ✓ Aan de research agenda werd toegevoegd dat het effect van antibiotica op het voorkómen van peritonsillair abces nog verder moet onderzocht worden; er is op dit ogenblik een niet significante trend tot meer abscessen in de placebogroepen in de bestaande trials.
  - ✓ 38.5°C als criterium van Centor: rectaal gemeten.
  - ✓ Microbiologische gegevens komen uit de algemene populatie.
  - ✓ Tonsillectomie is geïndiceerd bij 5 recidieven per jaar (2 jaar na elkaar).
  - ✓ Duur van de behandeling: 7 dagen.
  - ✓ Méér recidieven na behandeling met antibiotica: nog verder onderzoek nodig vermits de resultaten van de studies nu tegenstrijdig zijn.
- Naar aanleiding van de opmerking van dr. Schmeltzer werd bij de symptomatische therapie gewezen op het gevaar voor verhoogde bloedingsneiging door acetylsalicylzuur.
- Naar aanleiding van de opmerkingen van Prof. Goossens werd de behandeling in geval van peni-allergie verruimd naar een (neo)macrolide.
- De opmerkingen van Prof. Craenen omvatten eerder beschouwingen over de reden waarom toch antibiotica blijven voorgeschreven worden. Dit had vooral betrekking op de randvoorwaarden.
- Van de overige experts werd geen commentaar ontvangen.

- Deze aanbeveling werd besproken in de multidisciplinaire werkgroep Ambulante Praktijk van de Coördinatiecommissie voor Antibioticabeleid met volgende artsen: dr. T. Cox (NKO), dr. J. Daele (NKO), Prof. dr. W. De Backer (pneumoloog), dr. G. Deloof (huisarts), dr. N. Denecker; dr. F. Gordts (NKO), dr. D. Paulus (huisarts), Prof. dr. Y. Sibille (pneumoloog), dr. J. Van Lierde (pediater), Prof. dr. L. Verbist (microbioloog), Prof. dr. Ch. Vermeylen (pediater), Prof. dr. M. De Meyere (huisarts - voorzitter). Er werden geen fundamentele wijzigingen meer aangebracht. Een samenvatting voor de arts werd toegevoegd, waarbij de niveaus van evidentie werden aangegeven. Tenslotte werd ook een informatieblad voor de patiënt opgemaakt.

### Niveaus van bewijskracht

1. Eén of meerdere meta-analyses van voldoende kwaliteit of meerdere RCT's van voldoende kwaliteit.
2. Eén RCT van voldoende kwaliteit.
3.
  - 3.A. Internationale, gevalideerde consensus (met correcte methodologie en toepasbaar op de Belgische situatie) of valide, niet gerandomiseerde, niet gecontroleerde studies.
  - 3.B. Tegengestelde resultaten in studies en geen gevalideerde consensus.

### TOETSING IN DE LOKALE KRINGEN

Door middel van een mailing naar LOK-groepen werd medewerking gevraagd bij de uitvoering van de toetsing. De toetsing vond uiteindelijk plaats in vijf LOK-groepen (Huisartsencircuit-Gent, Zottegem, Waasmunster, Izegem, Merelbeke).

De toetsing verliep telkens op dezelfde wijze: de moderator bracht een casus naar voor in verband met een keelpijnklacht: de gestandaardiseerde casus betrof een man die beantwoordde aan de vier criteria van Centor. Nadat de casus werd voorgesteld, kregen de aanwezigen de gelegenheid hun antwoord schriftelijk voor te bereiden. Hierop werden de antwoorden in groep besproken. De gegevens werden vooraf genoteerd op een blad. Op het ogenblik dat de moderator merkte dat de discussie geen nieuwe informatie meer opleverde, stelde de auteur voor wat de aanbeveling op dit punt inhield.

Naar aanleiding van de bespreking in de lokale groepen werden geen belangrijke aanpassingen meer aangebracht in de ontwerptekst.

Van twee van deze vergaderingen bestaat een uitgebreid verslag, gemaakt door de aanwezige moderator.

Na de vergadering ontvingen de artsen een exemplaar van de ontwerptekst en een formulier waarop op een vijfpuntenschaal kon aangeduid worden in welke mate men de tekst haalbaar vond.

De scores bedroegen:

- Haalbaarheid wat betreft de anamnese: 88%.
- Haalbaarheid wat betreft het klinisch onderzoek: 88%.
- Haalbaarheid wat betreft de behandelingsstrategie: 74%.

Huisartsen vinden de aanbeveling dus zeer haalbaar wat betreft anamnese en klinisch onderzoek, maar hebben meer twijfels bij de haalbaarheid van de behandeling. In de opmerkingen werd hier onder andere gewezen op de druk die de patiënt vaak uitoefent (zie randvoorwaarden) om toch antibiotica te krijgen.

## 13. Conclusies en aanbevelingen

Acute keelpijn is een frequente klacht in de huisartspraktijk (3 % van alle reasons for encounter). In minder dan één derde van de gevallen betreft het een streptococceninfectie. Met de huidige middelen is het niet mogelijk om streptococceninfecties snel te onderscheiden van andere keelinfecties: het klinisch onderzoek is onbetrouwbaar en de snelle streptest heeft een te lage sensitiviteit.

Alleen bij streptococceninfecties werd aangetoond dat antibiotica - gestart binnen twee dagen na het begin van de klachten - het verloop van de aandoening met 1 tot 2 dagen kunnen verkorten. In de Westerse landen heeft het geen zin nog antibiotica te starten om acuut reuma of acute post-streptococcen-glomerulonephritis te voorkómen; ook preventie van lokale verwickelingen is minimaal.

Acute keelpijn, ook een streptococcenangina, kan beschouwd worden als een zelf-limiterende aandoening, waarvoor in de regel geen antibiotica nodig zijn.

Via anamnese en klinisch onderzoek kan men nagaan of er andere pathologie aanwezig is (bv. mononucleosis, peritonsillair abces, enz...) en of de patiënt behoort tot een risicogroep (hartinsufficiëntie, kleplijden, astma, enz...). In dat laatste geval is het aangewezen om toch antibiotica te starten om defensieve redenen (5% van de patiënten).

Indien anamnese en klinische onderzoek uitwijzen dat er geen andere pathologie aanwezig is en dat de patiënt niet tot een risicogroep behoort, wordt aanbevolen om de patiënt grondig te informeren over de mogelijke voor- en nadelen van een antibioticabehandeling. Er wordt overleg gepleegd met de patiënt die inspraak krijgt in het medisch handelen.

In méér dan 95% van de gevallen beperkt de behandeling zich tot pijnstilling met paracetamol.

Indien een antibioticum vereist is, blijft het smal-spectrum penicilline nog steeds de eerste keus.

## 14. Onderzoeksagenda

1. De diagnostiek bij acute keelpijn verfijnen (bv. betere sneltest).
2. Hebben antibiotica invloed op het voorkómen van lokale verwickelingen?  
(Het effect van antibiotica op het voorkómen van peritonsillair abces moet nog verder onderzocht worden; er is op dit ogenblik een niet significante trend tot meer abscessen in de placebogroepen).
3. Is er invloed van antibiotica op (het aantal) recidieven van acute keelpijn?
4. Wat is de ideale behandelingsduur van antibiotica bij een streptococceninfectie?
5. Via welke methoden kunnen huisartsen aangespoord worden tot het volgen van de aanbeveling en tot een restrictiever antibioticabeleid?

## Referenties

1. De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990.

2.

- Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749-56.
- Catanzaro FJ, Rammelkamp Ch Jr, Chamovitz R. Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections. II. Factors responsible for failure. *N Engl J Med* 1958;259:51-7.
- Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. *N Engl J Med* 1954;251:466-71.
- Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR et al. Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
- Houser HB, Eckhardt GC, Hahn EO et al. Effect of aureomycin in treatment of streptococcal sore throat on the streptococcal carrier state, the immunologic response of the host, and the incidence of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 1953;12:593.
- Wannamaker L, Rammelkamp C Jr, Denny F et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951;10:673-95.

3.

Eerst en vooral zijn deze studies methodologisch niet waardevol. Zij gebeurden alle bij een selecte populatie van jonge soldaten in een groot kamp (overcrowding). Fundamenteel is dat geen enkele studie echt dubbel-blind werd uitgevoerd. Daarnaast zijn er nog andere kritieken zoals verandering van de inclusiecriteria, verandering in dosis van de antibiotica, en zelfs één studie zonder controlegroep. Deze 6 studies beantwoorden dus niet aan de criteria die nu gesteld worden aan een valide Randomised Clinical Trial.

In de 3 replicatiestudies waren er in 2 geen controlegroep, en geen dubbel-blindering in de derde studie.

Prospectieve studies in de USA en Nederland konden géén verschil vinden tussen de placebo- en controlegroep: in beide was de incidentie van acuut reumatisch lijden 0,2%.

Ook retrospectieve studies in UK en Canada konden geen significant effect aantonen van penicilline op de incidentie van acuut reumatisch lijden: de curve daalt sinds 100 jaar, en een knik door antibiotica is niet te zien. Tenslotte was er een opleving van AR in de tachtiger jaren, maar ook hier was geen rol van antibiotica aan te tonen. Samengevat kunnen we stellen dat A.R. in de Westerse landen bijna is verdwenen. De experts spreken van een „vanishing disease in suburbia” of van „the virtual disappearance”. Nochtans blijven zowel de prevalentie van de GABHS (Groep A  $\beta$ -hemolytische streptococci) in de normale populatie als de incidentie van streptococcenangina's ongeveer stabiel.

Daarom staan we nu voor de paradoxale situatie dat het etiologisch agens nog steeds aanwezig is, maar dat één van zijn vermeende verwickelingen (A.R.) vrijwel is verdwenen.

- Siegel AC, Johnson EF, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961;265:559-71.
- Spink W, Rantz L, Boisvert P et al. Sulfadiazine and penicillin for hemolytic streptococcus infections of the upper respiratory tract. *Arch Intern Med* 1946;77:260-94.
- Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971;124:229-31.
- Bots AW. De keelontsteking in de huisartspraktijk. Leiden, Stenfert Kroese, 1965.
- Goslings WR, Valkenburg HA, Bots AW et al. Attack rates of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. I. A controlled pilot study of streptococcal pharyngitis in one village. *N Engl J Med* 1963;268:687-94.
- Haverkorn MJ, Valkenburg HA, Goslings WR. Streptococcal pharyngitis in the general population. I. A controlled study of streptococcal pharyngitis and its complications in the Netherlands. *J Infect Dis* 1971;124:339-47.
- Saslaw M, Streifeld M. Group A hemolytic streptococci in relation to rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1956;92:550.
- Valkenburg HA, Haverkorn MJ, Goslings WR et al. Streptococcal pharyngitis in the general population. II The attack rate of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients not treated with penicillin. *J Infect Dis* 1971;124:348-58.
- van de Lisdonk EH. Adviezen bij keelpijn. *Huisarts en Wetenschap* 1997;3:106-9.
- Howie JG, Foggo BA. Antibiotics, sore throats and rheumatic fever. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:323-4.
- Hutten-Czapski P. Treating sore throats: practice vs theory. *Can Fam Physician* 1987;33:1617-20.
- Glover JA. War-time decline of acute rheumatism. *Lancet* 1943;10th july:51-2.

- Hoogendoorn D. De sterk dalende morbiditeit en mortaliteit van acuut gewrichtsreuma en van acute glomerulonefritis. Ned Tijdschr Geneesk 1977;121:1984-6.
  - Hoogendoorn D. Acuut reuma en acute glomerulonefritis. Huidige klinische incidentie en de sterfte in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:2334-8.
  - Lissauer T, Vere-Tyndall A. Rheumatic fever. Update 1983;26:1197-1209.
  - Bonora G, Rogari P, Acerbi L et al. Outbreak of acute rheumatic fever in Northern Italy. J Pediatr 1989;114:334.
  - Congeni B, Rizzo C, Congeni J et al. Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio. J Pediatr 1987;111:176-9.
  - Hosier DM, Craenen JM, Teske DW et al. Resurgence of acute rheumatic fever. Am J Dis Child 1987;141:730-3.
  - Papadimos T, Escamila J, Garst P et al. Acute rheumatic fever at a navy training center – San Diego, California. M M W R 1988;37:101-4.
  - Verbist L. Antibiotictherapie voor angina en pharyngitis. Tijdschr Geneesk 1992;18:1505-9.
  - Wannamaker L, Rammelkamp C Jr, Denny F et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. Am J Med 1951;10:673-95.
  - Land MA, Bisno AL. Acute rheumatic fever: A vanishing disease in suburbia. JAMA 1983;249:895-8.
  - Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: Lessons in the rise and fall of disease. Circulation 1985;72:1155-62.
  - De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990;122-131.
  - De Meyere M, Mervielde I, Bogaert M. Het nut van antibiotica bij acute keelpijn. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:314-8.
  - Markowitz M. The decline of rheumatic fever : Role of medical intervention. J Pediatr 1985;106:545-50.
- 4.
- De Meyere M, Mervielde I, Bogaert M. Het nut van antibiotica bij acute keelpijn. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:314-8.
  - Hutten-Czapski P. Management of streptococcal pharyngitis: the conundrum of acute rheumatic fever. Fam Pract 1988;5:200-8.
  - Little P, Williamson I. Are antibiotics appropriate for sore throat ? BMJ 1994;309:1010-1012.
  - Little P, Williamson I. Sore throat management on general practice. Fam Pract 1996;3:317-321.
  - Little P, Williamson I. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. BMJ 1997;314:722-7.
- 5.
- Kassirer JB, Schwartz WB. Acute glomerulonephritis. N Eng J Med 1961;265:686-92;736-41.
  - Nissenson AR, Baraff LJ, Fine RN et al. Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy (UCLA-Conference). Ann Int Med 1979;91:76-86.
  - Weinstein L, Le Froock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? J Infect Dis 1971;124:229-31.
- 6.
- Bennike T, Brochner-Mortensen K, Kjaer E et al. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. Acta Med Scand 1951;139:253-74.
  - Bots AW. De keelontsteking in de huisartspraktijk. Leiden, Stenfert Kroese, 1965.
  - Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW et al. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Am J Med 1951;10:300-8.
  - Brumfitt W, O'Grady F, Slater J. Lancet 1959;ii:419.
  - Chapple PA, Franklin LM, Paulett JD et al. Treatment of acute sore throat in general practice. Therapeutic trial with observations on symptoms and bacteriology. BMJ 1956;1:705-8.
  - Denny FW, Wannamaker LW, Hahne EO. Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Pediatrics 1953;11:7-13.
  - Jersild T. Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis. Lancet 1948;1:671.
  - Peter G, Smith AC. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. N Engl J Med 1977;297:365-70.
- 7.
- Dagnelie C, Van der Graaf Y, De Melker R et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomised double blind controlled clinical trial with penicillin V in general practice. Br J Gen Pract 1996;46:589-93.
  - De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:580-85.
  - Little P, Williamson I. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. BMJ 1997;314:722-7.



- Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:635-43.
  - Randolph M, Gerber M, Demeo K, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870-5.
8. Del Mar C, Glasziou P. Antibiotics for the symptoms and complications of sore throat. In: *The Cochrane Library* Issue 4, 1997. Update Software.
9. De Meyere M, Mervielde I, Bogaert M. Het nut van antibiotica bij acute keelpijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:314-8.
- 10.
- Dagnelie C, Van der Graaf Y, De Melker R et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin ? A randomised double blind controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
  - De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:580-85.
  - Little P, Williamson I. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997;314:722-7.
  - Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:635-43.
  - Randolph M, Gerber M, Demeo K, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870-5.
  - 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: 150-154.
- 11.
- Dagnelie C, Van der Graaf Y, De Melker R et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomised double blind controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
  - De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:580-5.
  - Little P, Williamson I. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997;314:722-7.
  - Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:635-43.
  - Randolph M, Gerber M, Demeo K, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870-5.
  - 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: 150-154.
- 12.
- Dagnelie C. Sore throat in General Practice. Proefschrift Universiteit Utrecht, 1994;102.
  - De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990; 97-121.
13. De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990; 59-66.
14. Dagnelie C. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in dutch general practice. *Family Practice* 1993;10:371-7



15.

- Centor RM, Witherspoon JM. Treating sore throats in the emergency room: The importance of follow-up in decision making. *Med Decis Making* 1982;2:463-9.
- Centor RM. Strategies for treating sore throat in adults. *J Fam Pract* 1987;25:335-6.
- Dagnelie C. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in dutch general practice. *Family Practice* 1993;10:371-7.
- De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990; 19-45.

16. Van Gompel A. Koorts bij terugkeer uit de tropen. *Tijdschr Geneesk* 1997;53(3):170-7.

17.

- Burke P, Bain J, Cowes A et al. Rational decisions in managing sore throat: evaluation of a rapid test. *BMJ* 1988;296:1646-9.
- Dagnelie C. Sore throat in General Practice. Proefschrift Universiteit Utrecht, 1994; 26-30.
- De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990; 47-58.
- Duben J, Jelinkova J, Jelinek J et al. A prospective study on streptococcal pharyngitis among a town population. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:159-67.
- Feery BJ, Forsell P, Gulasekharan J. Streptococcal sore throat in general practice. A controlled study. *Med J Aust* 1976;1:989-91.
- Hidalgo M, Lobos J, Seguido P et al. Faringitis aguda: valor predictivo de los datos clinicos en el diagnostico de etiologica e streptococica. *Med Clin Barc* 1988;90:156-9.
- Hjortdahl P, Laerum E, Mowinckel P. Clinical assessment of pharyngitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1988;6:219-23.

18.

- Centor RM, Witherspoon JM. Treating sore throats in the emergency room: The importance of follow-up in decision making. *Med Decis Making* 1982;2:463-9.
- Centor RM. Strategies for treating sore throat in adults. *J Fam Pract* 1987;25:335-6.

19.

Omwille van de lage sensitiviteit (70%) lijkt de streptest op het eerste zicht een onbruikbare test voor de huisarts (30% vals negatief). Dertig procent van de zieken worden dus gemist. Theoretisch leidt dit tot onderbehandeling.

Daarnaast zijn nog enkele praktische bezwaren aan het testgebruik verbonden: ofwel doet de huisarts de test zelf (kostprijs 120 BF, duur afname 10 min, houdbaarheid van de reagentia maximaal 6 maanden), ofwel wordt een keeluitstrijkje meegegeven met het labo (wachtijd van minimaal enkele uren).

Nochtans kan het gebruik toch gerechtvaardigd worden, weliswaar in uitzonderlijke situaties: patiënten voor wie één dag vroeger genezen zijn van groot belang is of een uitdrukkelijke vraag naar antibioticum bij de patiënt.

De lage sensitiviteit wordt deels gecompenseerd door de zeer hoge specificiteit van de test (ruim 96%). Voor zover de patiënt geen drager is van streptococci (tot 30%), scoort de test zelf bijna geen bijkomende vals positieven (maximaal 4%). Een patiënt met een positieve streptest kan dus baat hebben bij penicilline.

In verband met de mogelijkheid tot onderbehandeling (door de lage gevoeligheid): gelukkig is pharyngitis doorgaans een zelflimiterende aandoening. Bijgevolg is de sensitiviteit hier niet cruciaal.

Wordt de sneltest toegepast bij patiënten die minstens 3 op 4 criteria van Centor scoren: dan heeft deze test een voldoende hoge positieve waarde (88%). De voorspellende waarde van een negatieve test is afhankelijk van de leeftijd: 73% (4-14 j) tot 80% (ouder dan 14 j).

**Besluit** : er kan gestart worden met penicilline bij een positieve test.

- Dagnelie C, Bartelink M, Van der Graaf Y, Goessens W, De Melker R. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta-hemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract* 1998;48:959-62.

20.
  - Burke P, Bain J, Cowes A et al. Rational decisions in managing sore throat: evaluation of a rapid test. *BMJ* 1988;296:1646-9.
  - Dagnelie C. Sore throat in General Practice. Proefschrift Universiteit Utrecht, 1994; 65-83.
  - Dagnelie C, Bartelink ML, Van Der Graaf Y, Goessens W, De Melker RA. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta-hemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract* 1998;48:959-62.
  - De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990.
21. Little P, Williamson I. Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996;3:317-321.
22.
  - Breese BB, Disney FA, Talpey WB. The prevention of type specific immunity to streptococcal infections due to the therapeutic use of penicillin. *Am J Dis Child* 1960;100:353-9.
  - Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749-56.
  - Dagnelie C, Van der Graaf Y, De Melker R et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomised double blind controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
  - De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Proefschrift Universiteit Gent, 1990; 81-95.
  - Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR et al. Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA* 1950;143:151-3.
  - Denny FW, Wannamaker LW, Hahne EO. Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Pediatrics* 1953;11:7-13.
23. van de Lisdonk EH. Adviezen bij keelpijn. *Huisarts en Wetenschap* 1997;40:106-9.
24.
  - Gerber MA, Markowitz M. Management of streptococcal pharyngitis reconsidered. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:518-26.
  - Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state : an enigma. *J Pediatr* 1980;97:337-45.
  - Mc Cracken GH. Diagnosis and management of children with streptococcal pharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1986;5:754-9.
25.
  - Amoxicilline blijkt effectief maar heeft het nadeel nodeloos een breed-spectrumwerking uit te oefenen. Daarbij kan de typische amoxicilline rash nog zorgen voor een moeilijke differentiaal diagnose.
  - Cefalosporines zouden het voordeel hebben slechts 1 tot 2 maal per dag te moeten worden toegediend. Zij hebben echter ook een breed-spectrum activiteit, blijken farmacokinetisch niet optimaal, en zijn ook duurder.
  - Sinkinson CA, Pichichero ME, Centor RM. The compromises of managing acute pharyngitis. *The Practical J Prim Care Phys Emergency Medecine Reports* 1988;9:161-8.
  - Wald E, Dashevsky B, Chiponis D. Acute rheumatic fever in Western Pennsylvania and the tri-state area. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology 1986;Abstr 977.
26.
  - Dajani A, Bisno A, Chung K et al. Prevention of rheumatic fever. A statement for health professionals. *Circulation* 1988;78:1082-6.
  - Sinkinson CA, Pichichero ME, Centor RM. The compromises of managing acute pharyngitis. *The Practical J Prim Care Phys Emergency Medecine Reports* 1988;9:161-8.
  - Goossens H, Sprengen M. Community Acquired Infections and Bacterial Resistance. *BMJ* 1998;317:654-7.
27. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL et al Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *AJDC* 1987;141:224-7.

28. Paradise J. Etiology and management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children: a current review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:51-7.
- 29.
- Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs. Elsevier 1992:600-22.
  - Frank PF, Stollerman GH, Miller CF. Protection of a military population from rheumatic fever. *JAMA* 1965;193:775-83.
  - Hutten-Czapski P. Management of streptococcal pharyngitis: the conundrum of acute rheumatic fever. *Fam Pract* 1988;5:200-8.
  - Rudolph AN, Price EV. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics: a national survey. *JAMA* 1973;223:499-501.
  - Tompkins R, Burns D, Cable B. An analysis of the cost-effectiveness of pharyngitis management and acute rheumatic fever prevention. *Ann Intern Med* 1977;86:481-92.
30. Little P, Williamson I. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997;314:722-7.
31. Cockburn J, Pitt S. Prescribing behavior in clinical practice: patients expectations and doctors perceptions of patients expectations- a questionnaire study. *BMJ* 1997;315:520-3.
32. Bradley CP. Uncomfortable prescribing decisions: a critical incident study. *BMJ* 1992; 304:294-6.
33. Butler C, Rollnick S, Pill R, et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners and patients perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1997; 317:637-42.
34. Butler C, Rollnick S, Pill R, et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners and patients perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1997; 317:637-42.

## Inhoudsopgave

---

1. Inleiding	1
2. Problematiek	2
3. Etiologie	3
4. Differentiaal diagnose	3
5. Diagnosemiddelen	4
6. Richtlijnen aanpak	5
7. Wanneer verwijzen?	8
8. Follow-up	8
9. Kosten-baten analyse	8
10. Totstandkoming	9
11. Randvoorwaarden	9
12. Wijze van toetsing	10
13. Conclusies en aanbevelingen	12
14. Onderzoeksagenda	13
Referenties	14