

NHG-Standaard Acute keelpijn

Tweede herziening

Zwart S, Dagnelie CF, Van Staaij BK, Balder FA, Boukes FS, Starreveld JS. *Huisarts Wet* 2007;50(2):59-68.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 1999;42:271-8).

Inleiding

De NHG-Standaard Acute keelpijn geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij keelpijn die korter dan veertien dagen bestaat. Keelpijn ten gevolge van verkeerde gewoonten zoals keelschrapen, het inademen van droge lucht of roken blijft buiten beschouwing, evenals andere keelklachten, zoals globusgevoel of kriebelhoest en keelklachten door traumata, corpora aliena, prikkelende stoffen en postnasal drip.

Keelpijn komt veel voor, maar een minderheid van de patiënten met keelpijn consulteert daarvoor de huisarts.¹ Het grootste deel van de patiënten die met keelpijn bij de huisarts komen, heeft een acute ontsteking van de keel, al dan niet als onderdeel van een verkoudheidsbeeld veroorzaakt door micro-organismen.

Deze standaard maakt, met het oog op de behandeling, onderscheid tussen milde en ernstige keelontstekingen. Onder een ernstige keelontsteking wordt verstaan een keelontsteking met ernstig algemeen ziek zijn, ernstige keel- en slikklachten en aanzienlijke beperkingen in het dagelijks functioneren. Aanbevolen wordt geen antibiotica voor te schrijven bij patiënten met acute keelpijn, tenzij er sprake is van een ernstig verloopende keelontsteking of een verhoogd risico op complicaties.

Achtergronden

Epidemiologie

De incidentie in de huisartsenpraktijk wordt geschat op 50 per 1000 per jaar. Dit betekent dat een huisarts met een normpraktijk gemiddeld tweemaal per week een patiënt met keelpijn ziet.²

Verwekkers

De oorzaak is in de meeste gevallen viraal; meestal betreft het een van de vele verkoudheidsvirussen en soms het Epstein-Barrvirus (EBV). In de geselecteerde populatie die de huisarts bezoekt, komen bacteriële keelontstekingen waarschijnlijk meer voor dan in de open bevolking. De groep-A- β -hemolytische streptokok (GABHS) is de belangrijkste bacteriële oorzaak van keelontsteking.

Andere streptokokken dan die van groep A spelen een bescheiden rol.³ Derhalve wordt in deze standaard met 'streptokok' de GABHS bedoeld. Het is niet mogelijk op basis van het klinisch beeld (dus ook niet op het aspect van de keel) met zekerheid te differentiëren tussen een bacteriële en een virale oorzaak van een keelontsteking.

Beloop en complicaties

Evenals de meeste virale keelinfecties heeft een keelontsteking door streptokokken in het algemeen een gunstig natuurlijk beloop met spontane genezing binnen zeven dagen.⁴ Sinds het einde van de jaren vijftig is het aantal ernstig verloopende streptokokkeninfecties in de westerse wereld zeer sterk verminderd en komen complicaties als acuut reuma en glomerulonefritis nauwelijks meer voor.⁵ Ook roodvonk lijkt minder ernstig te verlopen dan vroeger. Patiënten zijn in het algemeen minder ziek en complicaties zijn zeldzaam geworden. Het peritonsillair abces – als purulente complicatie – komt nog wel regelmatig voor. De kans op het ontwikkelen van een peritonsillair abces bij patiënten met keelpijn wordt geschat op minimaal 1 : 500.⁶

De winst van behandeling van keelpijn met antibiotica ligt vooral in het bekorten van de klachtenduur met gemiddeld één à twee dagen, maar treedt slechts op bij een deel van de volwassen patiënten en is pas echt duidelijk bij een streptokokkenkeelontsteking.⁷ Antibiotica kunnen in een incidenteel geval abcesvorming voorkomen.⁸ De niet-purulente complicaties acuut reuma, acute glomerulonefritis en chorea minor komen in westerse landen zo weinig voor dat de kans dat men met antibiotica een dergelijke complicatie voorkomt ongeveer even groot is als de kans dat het penicillinederivaat een ernstige anafylactische reactie veroorzaakt.⁹ Antibiotica hebben ook nadelen, zoals bijwerkingen (1-2% allergische reacties), resistentievorming en medicalisering. Of gebruik van antibiotica leidt tot meer recidieven van keelpijn staat ter discussie.¹⁰ Ernstig zieke patiënten worden – net als patiënten met dreigende complicaties of met verminderde weerstand – bij wetenschappelijk onderzoek geëxcludeerd en behandeld met antimicrobiële middelen. Om deze redenen is besloten het voorschrijven van antimicrobiële middelen vooral te laten afhangen van de ernst van het klinisch beeld.¹¹

Richtlijnen diagnostiek

Anamnese

Bij een (telefonisch) consult over keelpijn wordt geïnformeerd naar de volgende aspecten.

Vanwege de inschatting van de ernst van het ziektebeeld:

- de duur van de klachten en het beloop, met name verergering van de pijn, het algemeen ziekzijn of de slikklachten;
- (hoogte van de) koorts en mate van ziekzijn;
- hoesten (past in combinatie met keelpijn meestal bij een milde virale ontsteking);
- ernstige slikklachten of problemen met het openen van de mond (kan passen bij peritonsillair infiltraat of abces);
- let erop dat keelpijn bij jonge kinderen zich kan uiten in prikkelbaarheid, nachte-

Belangrijkste wijzigingen

- Voor de diagnostiek van mononucleosis infectiosa worden leukocytentelling en -differentiatie niet langer aanbevolen.
- Bij antibioticagebruik blijft feneticilline of fenoxymethylpenicilline eerste keus, bij penicillineallergie komt azitromycine en in bijzondere gevallen erytromycine in aanmerking.
- Verwijzing voor tonsillectomie is te overwegen bij ten minste vijf ernstige keelontstekingen per jaar of bij ten minste drie ernstige keelontstekingen in elk van de afgelopen twee jaren.

Kernboodschappen

- Een keelontsteking heeft over het algemeen een gunstig natuurlijk beloop met spontane genezing binnen zeven dagen. Bij de meeste patiënten volstaat het geven van voorlichting in combinatie met adequate pijnstilling.
- Complicaties van acute keelpijn ten gevolge van een infectie met een groep-A- β -hemolytische streptokok (GABHS) zijn zeldzaam.
- Aanvullende diagnostiek naar GABHS wordt niet aanbevolen.
- Gebruik van antibiotica is slechts zinvol bij een ernstig verloopende keelontsteking of bij een verhoogd risico op complicaties.
- Bij het gebruik van een smalspectrum-penicilline of azitromycine is het tevoren uitsluiten van mononucleosis infectiosa niet noodzakelijk.

lijke onrust en bij zuigelingen in niet (of minder dan de helft van normaal) drinken.

Om differentiaaldiagnostische redenen:

- huiduitslag (kan passen bij roodvonk).

Vanwege een mogelijk verhoogd risico op complicaties:

- acuut reuma in de voorgeschiedenis;
- sterk verminderde weerstand (immuunstoornis, ernstige ziekte, behandeling vanwege een maligniteit);
- meerdere ziektegevallen in een min of meer gesloten gemeenschap.

Lichamelijk onderzoek

Indien in de anamnese sprake is van aspecten die wijzen op een ernstige keelontsteking, op meer dan één mogelijke diagnose

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

of op een verhoogd risico op complicaties, wordt de patiënt gezien voor lichamelijk onderzoek.

De huisarts let op de mate van algemeen ziekzijn en onderzoekt:

- de mond en keel:
 - exsudaat (beslag, pus) op tonsillen of farynxwand (exsudaat op beide tonsillen, meestal in combinatie met pijnlijke vergrote klieren in de gehele halsregio, wijst op mononucleosis infectiosa);¹²
 - verplaatsing van de tonsil naar mediaal en van de uvula naar de niet-aangedane zijde, naast bemoeilijkt openen van de mond (bij peritonsillair infiltraat of abces);¹³
 - erosies of ulceraties in de orofarynx (bij een immuunstoornis);
- de halslymfeklieren (pijnlijke, vergrote klieren alleen in de voorste halsregio passen bij GABHS, in de gehele halsregio passen zij bij mononucleosis infectiosa of (abcederende) lymfadenitis colli);
- de huid (exantheem kan passen bij roodvonk).

Aanvullend onderzoek

Bij een vermoeden van mononucleosis infectiosa, zoals bij adolescenten met langer dan zeven dagen durende keelpijn, koorts, moeheid en pijnlijke, vergrote lymfeklieren, wordt serologisch onderzoek naar EBV verricht (bij voorkeur IgM-EBV, gecombineerd met IgG-EBV: antistoffen tegen het 'viruscapsideantigeen'). Om de kans op een fout-negatieve uitslag te verkleinen wordt serologisch onderzoek in de eerste ziekte-week afgeraden.¹⁴

In afwachting van de uitslag van het serologisch onderzoek wordt het normale beleid gevolgd (zie *Medicamenteuze behandeling*). Bij een negatieve uitslag van het serologisch onderzoek bij een op mononucleosis infectiosa lijkend beeld met pijnlijke vergrote lymfeklieren kan bijvoorbeeld worden gedacht aan cytomegalie.

Bij vermoeden van een immuunstoornis zoals agranulocytose (door gebruik van bijvoorbeeld thyreostatica of oncolytica) of leukemie (bij een langdurig ernstig zieke patiënt) wordt een leukocytentelling en -differentiatie verricht.

Aanvullend onderzoek ter opsporing van een eventuele GABHS, zoals een keelkweek, bepaling van de antistreptolysineter (AST), of een antigeendetectietest ('streptest') wordt *niet aanbevolen* omdat de uitslag van de test het beleid niet beïnvloedt.¹⁵

Evaluatie

Voor het beleid is, naast de aanwezigheid van een verhoogd risico op complicaties,

primair het onderscheid tussen milde en ernstige keelontsteking van belang.¹¹ Deze indeling geldt ook voor patiënten met roodvonk.

Er is sprake van een *milde keelontsteking (of milde vorm van roodvonk)* in geval van:

- geen ernstig algemeen ziekzijn;
- geen abnormaal beloop (geen toename van pijn, algemeen ziekzijn en/of slikklachten);
- geen ernstige slikklachten en geen problemen met het openen van de mond;
- geen grote pijnlijke lymfeklieren in de hals;
- aanwezigheid van hoest.

Er is sprake van een *ernstige keelontsteking (of ernstige vorm van roodvonk)* bij:

- hevige keel- en slikklachten, ernstige algemene malaise, hoge koorts of bedlegerigheid;
- een peritonsillair infiltraat of abces (verplaatsing van de tonsil naar mediaan en van de uvula naar de niet-aangedane zijde naast bemoeilijkt openen van de mond en ernstige slikproblemen);
- zeer gezwollen en pijnlijke, eventueel fluctuerende lymfeklieren in de gehele halsregio; dit kan behalve op mononucleosis infectiosa ook duiden op de zeldzame (abcederende) lymphadenitis colli.

Er is sprake van een *verhoogd risico op complicaties* bij keelontsteking bij:

- patiënten met sterk verminderde weerstand zoals bij aanwijzingen voor een immuunstoornis of behandeling vanwege een maligniteit;
- patiënten met acuut reuma in de voorgeschiedenis;
- patiënten in een min of meer gesloten gemeenschap tijdens een aangetoonde streptokokkenepidemie.

Differentiaaldiagnostisch komen de volgende aandoeningen in aanmerking.

- *Overweeg mononucleosis infectiosa* bij patiënten (meestal adolescenten) met keelpijn, koorts en moeheid die langer dan zeven dagen duurt. Veelal is er exsudaat op beide tonsillen in de keel en zijn de lymfeklieren in de gehele halsregio en elders pijnlijk gezwollen.¹² De milt en lever kunnen vergroot zijn; in 5 tot 10% van de gevallen ontstaat icterus. Het stellen van de diagnose is van belang om de patiënt voorlichting te kunnen geven over het in de regel gunstige maar soms langdurige beloop.¹⁴
- *Overweeg een immuunstoornis* zoals *agranulocytose* (door gebruik van bijvoorbeeld thyreostatica en oncolytica) of *leukemie* zoals bij een langdurig ernstig zieke

patiënt en/of bij erosies of ulceraties in de orofarynx.

- *Overweeg zeldzame overige oorzaken* van keelpijn, zoals herpetische, gonorroeïsche of hiv-keelontsteking, mycotische keelontsteking (onder andere bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden), angina van Plaut-Vincent, subacute thyreoïditis, difterie en epiglottitis.¹⁶

Richtlijnen beleid

Voorlichting

Bij een *milde keelontsteking* zonder *verhoogd risico op complicaties* legt de huisarts uit dat keelpijn in het algemeen een hinderlijke maar onschuldige klacht is die vanzelf binnen zeven dagen overgaat. Van veelgebruikte huismiddelen zoals regelmatige inname van koud water, kamillethee of een dropje is de werkzaamheid niet wetenschappelijk aangetoond.¹⁷ Pijnstillers kunnen de ernst van de klachten vaak doen afnemen. Als de keelpijn langer dan zeven dagen duurt of de patiënt steeds zieker wordt, dient opnieuw contact opgenomen te worden met de huisarts.

Bij een virusinfectie, die in de meeste gevallen de oorzaak is, hebben antibiotica geen zin. Antibiotica hebben nadelen, zoals bijwerkingen en resistentievorming. Antibiotica kunnen zinvol zijn, maar slechts bij een deel van de volwassen patiënten en alleen bij een bacteriële oorzaak: zij kunnen dan de duur van de klachten bekorten met 24 tot 48 uur. De kans dat behandeling met antibiotica complicaties voorkomt, is beperkt. Daarom worden antibiotica alleen aangeraden bij patiënten met een *ernstige keelontsteking of een verhoogd risico op complicaties*. Bij andere patiënten maakt de huisarts samen met de patiënt de afweging of deze profijt kan hebben van eventueel gebruik van antibiotica.

Bij *roodvonk* legt de huisarts uit dat het beloop in het algemeen gunstig is en complicaties zeldzaam zijn. Hoewel antibiotica de klachtenduur en besmettelijkheid met enige dagen kunnen bekorten, is behandeling bij milde klachten niet noodzakelijk. Voor individuele gevallen van roodvonk geldt geen meldingsplicht. Kinderen mogen naar school of kinderdagverblijf en profylaxe voor contacten is niet nodig.¹⁸

Als ondersteuning van de uitleg kan de huisarts de NHG-patiëntenbrief Keelpijn meegeven.

Bij (vermoeden van) *mononucleosis infectiosa* geeft de huisarts voorlichting over het in de regel gunstige natuurlijke beloop. Diagnostiek is pas zinvol na de eerste ziekte-week omdat de testuitslag dan het meest betrouwbaar is. Bij een minderheid van de patiënten leidt de infectie tot langdurige

moeheid (weken tot maanden). De besmettelijkheid is beperkt en bijzondere hygiënische maatregelen zijn niet nodig. Er zijn geen therapeutische mogelijkheden om het herstel te bekorten. Zo snel mogelijk mobiliseren en activeren lijkt de beste manier om het disfunctioneren te beperken. Het dagelijks functioneren is de beste graadmeter voor herstel.

Medicamenteuze behandeling

Het belangrijkste doel van medicamenteuze behandeling is klachtenvermindering.

Indien de patiënt behoefte heeft aan pijnstilling, wordt geadviseerd om deze op vaste tijden en voldoende hoog gedoseerd te gebruiken. Paracetamol heeft de voorkeur boven NSAID's.¹⁹ Het kan zijn dat bij ernstige keelpijn en slikpijn de toedieningsvorm moet worden aangepast.

Voor een deel van de volwassen patiënten met keelpijn kan met antibiotica een bekorting van de ziekteduur met 24 à 48 uur worden bereikt. Een smalspectrumpenicillinekuur gedurende zeven dagen²⁰ wordt geadviseerd bij patiënten met:

- een ernstige keelontsteking;
- een peritonsillair infiltraat;
- roodvonk met ernstig algemeen ziekzijn.

Als een ernstige keelontsteking onvoldoende reageert op een zevendaagse penicillinekuur worden de differentiaaldiagnostische mogelijkheden heroverwogen.

Een smalspectrumpenicillinekuur gedurende tien dagen (gericht op eradicatie van de streptokokken)²⁰ wordt geadviseerd bij patiënten met:

- een keelontsteking en een sterk verminderde weerstand of acuut reuma in de voorgeschiedenis;
- een keelontsteking tijdens een aangevoerde streptokokkenepidemie in een min of meer gesloten gemeenschap;
- een mogelijke streptokokkenkeelontsteking in de naaste omgeving van een patiënt met acuut reuma in de voorgeschiedenis; dan valt te overwegen een penicillinekuur gedurende tien dagen profylactisch te geven.

Bij epidemisch voorkomen van roodvonk kan de GGD de huisarts hierover informeren en profylactisch antibiotica voor bepaalde patiënten adviseren.¹⁸

Antibiotica zijn niet geïndiceerd voor patiënten met keelpijn die geregistreerd staan voor endocarditisprofylaxe, evenmin voor patiënten met keelpijn die een gewrichtsprothese hebben.²¹

Eerste keus is feneticilline of fenoxymethylpenicilline; bij kinderen jonger dan 2 jaar

125 mg 3 dd; bij kinderen van 2 tot 10 jaar 250 mg 3 dd; bij kinderen ouder dan 10 jaar en bij volwassenen 500 mg 3 dd.²²

Bij overgevoeligheid voor smalspectrumpenicilline wordt azitromycine gedurende drie dagen geadviseerd; bij kinderen 20 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal daags met een maximum dagdosis van 500 mg en bij volwassenen 500 mg éénmaal daags. Alleen bij zwangere of borstvoedende vrouwen wordt nog erytromycine gedurende zeven dagen geadviseerd (500 mg 4 dd).²³

Als een ernstige keelontsteking toch persisteert ondanks een smalspectrumpenicillinekuur kan – nadat de diagnose is heroverwogen – als vervolgbehandeling gekozen worden voor amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg 3 dd (kinderen 20/5 tot 30/7,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag in 3 doses) en als derde keus voor clindamycine 300 mg 4 dd of 450 mg 3 dd (kinderen 8-25 mg/kg lichaamsgewicht/dag in 3-4 doses).²⁴

Controles en verwijzing

Controle van een patiënt met acute keelpijn is niet nodig. Het is voldoende de patiënt te adviseren om terug te komen als de klachten sterk verergeren of na een week niet zijn verdwenen. Heroverweeg dan de diagnose. Bij een peritonsillair infiltraat wordt de patiënt na één dag gecontroleerd op mogelijke abcesvorming. Bij twijfel over mogelijke abcesvorming kan de patiënt worden verwezen.

Bij een peritonsillair abces of (vermoeden van) zeldzame aandoeningen zoals abcederende lymfadenitis, sepsis, agranulocytose of leukemie wordt de patiënt verwezen.

Tonsillectomie

Verwijzing voor tonsillectomie is te overwegen bij recidiverende ernstige keelontstekingen (ten minste vijf per jaar of ten minste drie in elk van de afgelopen twee jaren). Het tot dusver verrichte onderzoek ondersteunt een terughoudender beleid dan de voorheen gangbare praktijk, waarbij vaak bij drie keelontstekingen per jaar werd verwezen.²⁵ Bij patiënten die verwezen zijn vanwege een peritonsillair abces wordt het abces gepuncteerd of geïncideerd. Ook kan een tonsillectomie worden overwogen.²⁶ Bij volwassenen is de tonsillectomie een forse ingreep met een gemiddeld ziekteverzuim van veertien dagen.²⁵

Totstandkoming

De werkgroep bestaande uit dr. S. Zwart, huisarts te Kampen, dr. C.F. Dagnelie, huisarts te Rotterdam, dr. B.K. van Staaij, huisarts te Amersfoort en F.A. Balder, huisarts te Den Haag, werkte van februari 2005 tot november 2006 aan deze herziening. De NHG-Adviesraad Standaarden gaf advies voor herziening.

Dr. A.J. de Neeling, microbioloog, verstrekte infor-

matie namens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Dr. J. van Panhuijsen, KNO-arts, verstrekke gegevens over het voorkomen van peritonsillair abces in de tweede lijn. Laboratoria in verschillende regio's verstrekten gegevens over EBV-diagnostiek.

In juli 2006 werd de ontwerpstandaard voor commentaar verstuurd aan referenten. Als referenten traden op A.C.M. Romeijnders, huisarts te Steensel en directeur PoZoB (Praktijkondersteuning Zuidoost Brabant), K. van der Bend-Melzer, huisarts te Leidschendam, dr. E.H. van den Akker, KNO-arts te Amersfoort, dr. H.P. Verschuur, KNO-arts te Den Haag, A.C. van Loenen, klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas*, J. van Engeldorp Gastelaars, apotheker Geneesmiddel Informatie Centrum KNMP/WINap, W.P.F. Rutten, klinisch chemicus en algemeen directeur van Stichting Huisartsen Laboratorium, en J.E. van Steenberghe, arts infectieziekten, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard op elk detail onderschrijft.

In november 2006 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

Begeleiding en redactie waren in handen van J.S. Starreveld, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. Redactionele adviezen werden gegeven door F.S. Boukes, huisarts en wetenschappelijk medewerker van diezelfde afdeling.

© 2007 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noot 1 Huisartsbezoek

Van alle patiënten met keelpijnklachten gaat slechts 8-15% naar de huisarts [Bots 1965; Evans 1982]. Bij bovensteluchtweginfecties bij kinderen wordt voor 23% van de episoden een huisarts geconsulteerd [Bruijnzeels 1998].

Noot 2 Epidemiologie

De incidentie van keelpijn is volgens de tweede Nationale Studie berekend door uit de ICPC-codering de cijfers van de codes R21 (symptomen/klachten keel), R72 (streptokokkenangina/roodvonk) en R76 (acute tonsillitis) bij elkaar te nemen. De groep patiënten onder code R74 (acute infectie bovenste luchtwegen) bevat veel gevallen van keelpijn, maar geeft op de vroege kinderleeftijd een grote overschatting. Tezamen wordt de incidentie in de huisartsenpraktijk geschat op 50 per 1000 patiënten per jaar [Van der Linden 2004]. Dat de incidentie van tonsillitis acuta bij kinderen in de huisartsenpraktijk de afgelopen decennia daalde, blijkt uit vergelijking van de gegevens uit 1987 met die uit 2001. De daling in de contactfrequentie (met ongeveer 25%), verschil in codering en de ingevoerde Hib-vaccinatie bij kinderen zijn geen afdoende verklaring [Diepenhorst 2004]. In de literatuur wordt het begrip 'keelpijn' als gepresenteerde klacht gebruikt naast verschillende ziektebeelden zoals tonsillitis acuta, faryngitis en keelontsteking. Hierbij worden etiologische criteria (bijvoorbeeld streptokokkenkeelontsteking) en klinische criteria (bijvoorbeeld tonsillair exsudaat) door elkaar gebruikt. Doordat de vorm van diagnostiek per land verschilt, ontstaan er classificatieproblemen en zijn morbiditeitsgegevens van verschillende landen slecht vergelijkbaar. Zo is in de Verenigde Staten, waar bijna altijd een keelkweek of streptest wordt uitgevoerd, een 'faryngitis' in feite synoniem met een 'streptokokkenkeelontsteking' terwijl in Nederland het begrip 'faryngitis' vooral bij virusinfecties gebruikt wordt.

Noot 3

Verwekkers

Bij de virale verwekkers zijn onder andere het coxsackievirus en het respiratoir syncytieel virus van belang. Beide geven een verkoudheidsbeeld. Van beperkt belang zijn verwekkers zoals *Toxoplasma gondii*, het cytomegalievirus, *Chlamydia pneumoniae* en *Mycoplasma pneumoniae*. Zeldzaam zijn herpetische, mycotische en gonorroïsche faryngitis, angina van Plaut-Vincent (ulcererende gingivitis met necrose en veelal met anaëroobe bacteriën zoals de *Borrelia vincentii*) en difterie [Bisno 1997; Komaroff 1983; Miller 1986]. Uit Amerikaans onderzoek blijkt dat van de mensen met keelpijn in de eerste lijn slechts 2% mononucleosis heeft [Ebell 2004].

In een groep van 598 patiënten van 4 tot 60 jaar, die korter dan veertien dagen keelpijn hadden, vond Dagnelie bij 48% bètahemolytische streptokokken in de keelkweek (32% groep-A-streptokokken, 16% andere). In 5% werden enterobacteriën gekweekt, in 5% *Candida albicans*, in 4% *Staphylococcus aureus*, en verschillende andere in 8% [Dagnelie 1993]. Zwart vond bij 663 patiënten van 4 tot 44 jaar met ernstige klachten van acute keelpijn bij 54% groep-A- en bij 24,5% andere bètahemolytische streptokokken in de keelkweek. Er werd alleen op streptokokken gekweekt [Zwart 2000a]. Van Staaij vond onder 218 kinderen met recidiverende tonsillitiden in een klachtenvrije periode bij 9% groep-A-streptokokken in de keelkweek [Van Staaij 2003]. Een recent Nederlands case-controlonderzoek onder 1082 patiënten met acute luchtweginfecties in de eerste lijn (keelpijn was het meest gerapporteerde symptoom: 76%) liet zien dat de verwekker voor het merendeel (58%) viraal is. Een GABHS kon bij 11% worden aangetoond, al dan niet in combinatie met een virus [Bartelds 2006]. Uit informatie, beschikbaar gesteld door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, blijkt geen reden om aan te nemen dat het aandeel van groep-A-bètahemolytische streptokokken bij acute keelpijn is gestegen in de loop der jaren; het aantal positieve wkeken (niet uitsluitend keelwkeken) waaruit streptokokken geïsoleerd zijn, is niet gestegen [Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne 2005].

Het is belangrijk te beseffen dat groep-A-bètahemolytische streptokokken óók voorkomen in keelwkeken van gezonde controlegroepen: Zwart vond bij 6,5% van de volwassen controlegroep asymptomatisch dragerschap en bij de controlegroep op de kinderleeftijd 30,4% dragerschap [Zwart 2000a]. Van Staaij vond bij kinderen zonder recidiverende bovenste luchtweginfecties bij 5% asymptomatisch dragerschap, wat niet significant verschilde met het dragerschap bij kinderen met recidiverende tonsillitiden [Van Staaij 2003]. Een Zweeds onderzoek vond groep-A-streptokokken bij patiënten met klachten (1,4%) en bij een gezonde controlegroep (0,4%), maar vond óók *Haemophilus influenzae* in beide groepen (27,5% versus 2,7% in de controlegroep) [Gunnarsson 2001]. Van Staaij maakte melding van *Haemophilus influenzae* bij 42% van de kinderen met recidiverende tonsillitiden, hertgeen niet significant verschilde van de controlegroep (34%) [Van Staaij 2003]. Of *Haemophilus influenzae* een rol speelt in het ontstaan, de ernst en het beloop van keelpijn is echter nog niet onderzocht.

Noot 4

Beloop

De meeste keelontstekingen genezen onbehandeld meestal binnen een week. Bijna 90% van alle – behandelde en onbehandelde – patiënten met keelpijn is na zeven dagen klachtenvrij [Del Mar 2004].

Noot 5

Niet-purulente complicaties

Acute reuma is een complicatie van een streptokokkenkeelinfectie waarbij secundair hartklepgebreken kunnen optreden. Voor het stellen van de diagnose moet worden voldaan aan de zogeheten

jonescriteria: ten minste twee hoofdsymptomen (verspringende polyarthritis, carditis, erythema marginatum, subcutane noduli en chorea minor) samen met twee nevensymptomen (koorts, artralgie, vroeger doorgemaakte reuma, verlengd PQ-interval en ontstekingsverschijnselen in het bloed) [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2006]. In de Verenigde Staten werd rond 1980 nog een incidentie gevonden van circa 0,49-1,88 per 100.000 patiënten per jaar. De aandoening kwam vooral voor in overbevolkte gebieden (vooral in arme gemeenschappen, levend in slechte sociaal-economische omstandigheden). Uit een recente Cochrane-review blijkt dat de casus van de complicatie acute reuma als gevolg van een streptokokkeninfectie van de keel alle van vóór 1960 waren [Del Mar 2004]. Hoewel het etiologisch agens, de streptokok, nog steeds aanwezig is, is acute reuma – de meest gevreesde complicatie – dus vrijwel verdwenen, al komt het nog wel voor in ontwikkelingslanden. Verbeterde hygiëne en voeding, en veranderde immunopathogeniteit van de streptokokken, lijken een belangrijke rol te hebben gespeeld. De rol die penicilline heeft gespeeld is waarschijnlijk niet groot [Denny 1994; Del Mar 1992; Little 1996; Howie 1985; De Meyere 1990; Markowitz 1985]. Acute glomerulonefritis als complicatie is eveneens zeldzaam geworden en komt nog slechts bij 1 op de 30.000 gevallen van keelpijn voor [Taylor 1983]. Uit de genoemde Cochrane-review blijkt dat ook alle casus van de complicatie glomerulonefritis als gevolg van een streptokokkeninfectie van de keel dateerden van vóór 1960 [Del Mar 2004]. In Nederland is de incidentie van acute reuma en acute glomerulonefritis gedaald tot onder de 1 : 100.000 per jaar [Hoogendoorn 1989]. Streptokokken kunnen evenwel – evenals een aantal andere verwekkers – aanleiding geven tot een reactieve artritis. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een niet-verspringend, voorbijgaand artritisbeeld zonder andere verschijnselen en voldoet daarmee niet aan de jonescriteria. Zie verder de NHG-Standaard Reumatoïde artritis (M41).

De voor Nederland beschreven toename in 1992-1993 van ernstige invasieve infecties met streptokokken heeft zich niet doorgezet (zie ook noot 3). Slechts zelden werd een faryngitis als mogelijke porte d'entrée vastgesteld [Schellekens 1994; Davies 1996; Christie 1994; Shulman 1994].

Noot 6

Purulente complicatie

De incidentiecijfers voor peritonsillair abces (verkregen via de KNO-vereniging) betreffen alleen patiënten bij wie besloten werd tot chirurgisch ingrijpen in dagbehandeling. De patiënten die poliklinisch behandeld zijn, zijn niet of slecht geregistreerd. Omdat de indruk bestaat dat veel abscessen poliklinisch worden behandeld zijn de volgende cijfers vermoedelijk een onderschatting van het werkelijke (totale) aantal. Kinderen tot 14 jaar: 0,4 per 10.000 per jaar, adolescenten (15-19 jaar): 2,2 per 10.000 per jaar, volwassenen (20-40 jaar): 0,93 per 10.000 per jaar [Prismant 2005]. Bij volwassenen ouder dan 40 jaar ligt de incidentie waarschijnlijk in de buurt van die bij kinderen van 0-14 jaar (0,4 per 10.000 per jaar). Met deze gegevens wordt de gemiddelde incidentie van peritonsillair abces, waarvoor chirurgie in dagbehandeling vereist is, voor de hele bevolking, mede gelet op de bevolkingsopbouw [Centraal Bureau voor de Statistiek 2005], geschat op 0,5 per 10.000 per jaar. De frequentie waarin de huisarts met een normpraktijk (2350 patiënten) een patiënt met een dergelijk peritonsillair abces ziet, is gemiddeld eens in de 6,5 jaar, maar kan, afhankelijk van de leeftijdsopbouw van de praktijk, uiteenlopen van eens in de 1,5 jaar tot eens in de 10 jaar.

Met deze gegevens en de gegevens uit de tweede Nationale Studie (waarin de leeftijdscohorten iets anders zijn gekozen) [Van der Linden 2004] kan de kans op ontwikkeling van een dergelijk peritonsillair abces bij patiënten met keelpijn

geschat worden op 1 per 500 keelpijnpatiënten. Op basis van deze gegevens en die uit de Cochrane-review [Del Mar 2004] meent de werkgroep dat de incidentie van en de bescherming tegen abcessen te laag is om het voorschrijven van een antibioticum bij *alle* patiënten met acute keelpijn te rechtvaardigen. De incidentie van een peritonsillair abces is laag en de meeste patiënten met een peritonsillair abces hebben niet tevoren de huisarts geconsulteerd met acute keelpijn, meestal is een peritonsillair abces direct bij het eerste consult duidelijk. In een Engelse populatie van achttien duizend eerstelijnspatiënten werd in vijf jaar veertienmaal een (dreigend) keelabces waargenomen. Slechts drie van hen waren tevoren met keelklachten bij de huisarts geweest [Little 1996]. De kans dat bij een *milde* keelontsteking toch nog een abces ontstaat, is klein.

Noot 7

Antibiotica en ziekte duur

De winst van behandeling van acute keelpijn met antibiotica ligt voornamelijk in het verminderen van de klachten. Door het gebruik van antibiotica wordt de kans op het voortduren van klachten na drie dagen met de helft gereduceerd in vergelijking met placebo (keelpijn OR 0,41; 95%-BI 0,36-0,48, hoofdpijn OR 0,7; 95%-BI 0,52-0,94, koorts OR 0,62; 95%-BI 0,46-0,85). Door het gebruik van antibiotica, gegeven gemiddeld drie dagen na het begin van klachten, wordt de ziekte duur bekort met gemiddeld één dag. Hierbij moet wel het gunstigste natuurlijke beloop van keelpijn worden aangemerkt: bijna 90% van alle – behandelde en onbehandelde – keelpijnpatiënten is na zeven dagen klachtenvrij. De winst van antibioticagebruik bij keelpijn is overigens het duidelijkst bij patiënten bij wie de keelkweek (achteraf) GABHS bleek te bevatten: het *number needed to treat* (NNT) om klachtenvrij te zijn op dag drie is 3,5 (bij negatieve kweek 5,5). Kinderen en volwassenen werden niet separaat geanalyseerd, wegens het beperkte aantal kinderen onder de leeftijd van 13 jaar [Del Mar 2004].

In Nederlands onderzoek bleek het effect van penicilline op de duur van keelpijn duidelijk aanwezig bij volwassenen. Zwart et al. onderzochten in een dubbelblind gerandomiseerd eerstelijns onderzoek 561 patiënten tussen 15 en 60 jaar, met acute keelpijn en ten minste drie centorcriteria: (recente) koorts, tonsillair exsudaat, gezwollen drupijnlijke voorste cervicale lymfeklieren en afwezigheid van hoest. Indien alle vier genoemde criteria aanwezig zijn, is de kans op een positieve keelkweek 56%. Aanwezigheid van deze vier 'klasieke' criteria is dus nog niet bewijzend voor een streptokokkeninfectie [Centor 1981]. Deze 561 patiënten kregen een zevendaagse penicillinekuur, of een driedaagse penicillinekuur gevolgd door vier dagen placebo, of een zevendaagse placebokuur. De groep behandeld met een zevendaagse penicillinekuur was één à twee dagen sneller beter dan patiënten in de beide andere groepen; patiënten met (achteraf) een positieve GABHS-kweek profiteerden het meest [Zwart 2000b]. In een onderzoek met dezelfde opzet bij 156 kinderen tussen 4 en 15 jaar bleek behandeling met penicilline geen vermindering van de klachtenduur te geven, óók niet in de groep met een positieve GABHS-kweek. Bovendien bleek uit dit onderzoek dat de aanwezigheid van centorcriteria bij kinderen niet relevant is [Zwart 2003]. Dagnelie et al. vonden in hun dubbelblind gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek bij 239 patiënten van 4 tot 60 jaar met minder dan veertien dagen keelpijn en drie of vier centorcriteria, waarbij geen absolute indicatie voor antibiotica gold, alléén bij patiënten met (achteraf) een positieve GABHS-kweek (46%) effect van penicilline: 21 van 117 patiënten profiteerden met één tot twee dagen sneller herstel, zonder verschil in ziekte- of arbeidsverzuim [Dagnelie 1996]. Little et al. onderzochten 716 patiënten ouder dan 4 jaar met keelpijn en ten minste exsudaat in de keel, een rode farynx of tonsillen dan wel opgezette halsklieren. Patiënten kregen

direct penicilline, of alleen informatie, of penicilline indien de klachten niet in drie dagen verbeterd waren. In dit onderzoek werd geen verschil gevonden in ziekte, werkverzuim en tevredenheid op dag 3 [Little 1997].

Noot 8

Antibiotica en abcespreventie

Antibiotica verkleinen de kans op het ontstaan van een peritonsillair abces. Dit is onderzocht voor patiënten met een streptokokkenkeelontsteking. De Cochrane-meta-analyse geeft een relatief risico (RR) van 0,16 (95%-BI 0,07-0,35) voor een abces bij penicillinebehandeling ten opzichte van placebo, en een bijbehorend absoluut risico (AR) van 2/1438 respectievelijk 23/995 [Del Mar 2004; Cooper 2001]. Little deed onderzoek naar in welke mate antibioticagebruik bij luchtweginfecties de kans op complicaties in de praktijk daadwerkelijk kan reduceren. Voor keelpijn en het voorkómen van de complicatie peritonsillair abces is dit niet duidelijk [Little 2002].

Noot 9

Antibiotica en voorkómen acuut reuma/glomerulonefritis

Volgens de Cochrane-meta-analyse reduceert penicilline bij patiënten met keelpijn en een positieve streptokokkenkweek de kans op acuut reuma met 27% ten opzichte van placebo (OR 0,27; 95%-BI 0,18-0,41). De geanalyseerde onderzoeken, uit de periode 1950-2000, omvatten in totaal een onderzoekspopulatie van 10.101 patiënten (5656 behandeld en 4445 onbehandeld). Daarin kwamen 111 gevallen van acuut reuma voor (37 in de behandelgroep, 74 in de controlegroep). Bijna al deze gevallen deden zich voor in de jaren vijftig, de laatste twee in 1961 [Del Mar 2004]. Cooper meldt dat de incidentie van acuut reuma in 1994 al meer dan zestigmaal lager was dan in 1960 en vertaalt deze risicoreductie naar een NNT anno 2001 van ongeveer vierduizend keelpijnpatiënten met een positieve streptokokkenkweek [Cooper 2001]. Voor patiënten met acute keelpijn (van wie slechts een deel een streptokokkenkeelontsteking heeft) is de NNT zeer hoog. Yeh berekent dat bijna anderhalf miljoen patiënten met keelpijn antibiotica zouden moeten gebruiken om mogelijk één geval van acuut reuma te voorkómen [Yeh 2005]. Penicillinegebruik bij keelpijn vermindert de kans op acute glomerulonefritis overigens niet (OR 0,07; 95%-BI 0,00-1,32; 0 gevallen in de behandelgroep van 2927 patiënten, 2 gevallen in de controlegroep van 2220 patiënten) [Del Mar 2004].

Noot 10

Nadelen van antibioticagebruik

- Allergische reacties; de kans hierop ligt rond 1 à 2%. Een anafylactische reactie zou bij 10 tot 40 per 100.000 intramusculaire toedieningen optreden, met een kans op sterfte hierdoor van 2 per 100.000. Bij orale toediening worden minder frequente en minder heftige reacties gezien [Haverkorn 1971; Anonymus 1983; Van den Bemt 1998; Young 1985; Del Mar 1992].
- Overige bijwerkingen, voornamelijk gastro-intestinaal van aard (misselijkheid en buikpijn), zijn voor ongeveer 1% van de patiënten een reden om te stoppen met de kuur [Zwart 2000b; Dagnelie 1996].
- Het is bekend dat het ontstaan en de verspreiding van antibioticaresistente bacteriën te wijten is aan overmatig gebruik van antibiotica, met name bij veel voorkomende bovenstuwelweginfecties [Hickner 2001]. Thans wordt resistentie beschreven van *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* voor macroliden [Langtry 1997]. Uit verschillende landen komen signalen over keelkweken met streptokokkenresistentie voor macroliden [Alos 2003; Savoia 2000; Liasine 1999]. Recent werd er ook in Nederland melding van gemaakt [Nys 2005].
- Mogelijke verminderde opbouw van specifieke afweerstoffen, met name bij kinderen [Pichichero 1987];

- Mogelijke toename van de kans op een recidief: drie trials vergeleken een onmiddellijke met een twee dagen uitgestelde behandeling met penicilline. De onmiddellijke behandeling bleek de recidiefkans met 20% te verhogen [Pichichero 1987; El-Daher 1991; Gerber 1990]. Zwart en Dagnelie vonden evenwel geen verschil in recidieven tussen de groepen die met een zevendaagse respectievelijk tiendaagse penicillinekuur behandeld waren en de placebogroep [Zwart 2000b; Dagnelie 1996].

Veel artsen denken dat de patiënt van hen verwacht dat zij antibiotica voorschrijven en dat uitleggen waarom zij dat achterwege laten meer tijd kost dan het voorschrijven. De patiënt blijkt echter zijn eerder 'betrokkenheid, uitleg en geruststelling' te verwachten [Butler 1998]. Ook blijkt de vrees voor ernstige complicaties een van de belangrijkste redenen om antibiotica voor te schrijven. Die vrees is achterhaald [Kumar 2003]. Zie verder noot 5, 6, 8 en 9.

Noot 11

Balans antibiotica-indicaties

Naar aanleiding van de gegevens uit de meta-analyse van Del Mar et al. is antibioticagebruik niet als standaardbehandeling bij iedere patiënt met keelpijn te rechtvaardigen: de frequentie van de complicatie acuut reuma is te laag en de bescherming tegen abcessen en de vermindering van keelpijnklachten te gering [Del Mar 2004]. Hoewel voor een deel van de patiënten met acute keelpijn door penicilline een ziekte duurverkort van één tot twee dagen wordt bereikt, zijn er geen duidelijke criteria waarop men patiënten kan selecteren die profijt hebben van penicilline. Ook de aanwezigheid van de centorcriteria is niet 100% bewijzend voor een streptokokkeninfectie (zie noot 7).

De werkgroep is van mening dat de mate van ziekzijn een rol moet spelen in het te voeren beleid. Ernstig zieke patiënten worden, net als patiënten met dreigende complicaties of met verminderde weerstand, bij de meeste trials geëxcludeerd en met penicilline behandeld. Een exacte omschrijving van deze groep ernstig zieke patiënten wordt niet gegeven. Het is derhalve niet bekend hoe groot het effect van penicilline in deze – slecht omschreven – groep precies is. De kans op purulente complicaties lijkt groter en de noodzaak tot klachtenreductie is evident. Derhalve is de werkgroep van mening dat er bij patiënten met een ernstige keelinfectie, evenals bij patiënten met dreigende complicaties of met verminderde weerstand, een indicatie voor behandeling met penicilline bestaat.

Noot 12

Exsudaat op de tonsil

Exsudaat op de tonsil kan overigens ook passen bij een keelontsteking met GABHS als oorzaak, maar zegt op zichzelf weinig over de mate van ziekzijn. Bij patiënten met keelpijn is tijdens het lichamenlijk onderzoek 'letten op het voorkómen van exsudaat' vooral van belang om differentiaal-diagnostische redenen, namelijk vanwege een vermoeden van mononucleosis infectiosa.

Noot 13

Peritonsillair abces

Het onderscheid tussen een peritonsillair infiltraat en een peritonsillair abces kan in de praktijk lastig zijn. Er is geen onderbouwing gevonden voor specifieke kenmerken bij inspectie van de keel, die een onderscheid kunnen maken tussen een peritonsillair abces en een peritonsillair infiltraat. Klinische ervaring uit de KNO-praktijk schetst dat de volgende kenmerken kunnen wijzen op peritonsillair abces: roodheid en zwelling van de tonsil met deviatie van de tonsil naar mediaan en van de uvula naar de niet-aangedane zijde. Wanneer de tonsil niet gezwollen is, maar vooral rood, kan dit meer op een infiltraat wijzen. Een peritonsillair abces is strikt genomen alleen te onderscheiden van een peritonsillair infiltraat

wanneer bij punctie pus wordt verkregen. Bij twijfel is een verwijzing naar de KNO-arts zinvol zodat deze een punctie kan verrichten.

Noot 14

Mononucleosis infectiosa

Bij adolescenten met langer dan zeven dagen durende keelpijn, koorts, moeheid en pijnlijke, vergrote lymfeklieren dient mononucleosis infectiosa overwogen te worden [Schellekens 1980; McSherry 1985]. Mononucleosis infectiosa komt gemiddeld bij 1 per 1000 patiënten per jaar voor, met name bij adolescenten en jongvolwassenen, iets meer bij vrouwen. De infectie komt slechts zelden tegelijkertijd voor bij twee of meer gezinsleden; derhalve is de besmettelijkheid gering. Bij kinderen leidt mononucleosis infectiosa meestal tot een weinig kenmerkend ziektebeeld [Van de Lisdonk 1994; Sutton 1975]. Uiterst zelden treden complicaties op zoals encephalomeningitis en miltruptuur [Van de Lisdonk 1994; Sutton 1975; Domachowski 1996; Connelly 1994].

Uit Amerikaans onderzoek over mononucleosis infectiosa met keelpijn als invalshoek blijkt dat van de mensen met keelpijn in de eerste lijn slechts 2% (van de ruim 700) mononucleosis heeft [Ebell 2004]. Van de peritonsillaire abscessen in de KNO-praktijk blijkt het aandeel op basis van mononucleosis infectiosa 1,6-6% te zijn [Ryan 2004; Arkilla 1998].

Nederlands onderzoek vergeleek de diagnostische waarde van verschillende laboratoriumtests, ingezet bij 679 eerstelijnspatiënten. Bij 92/679, ofwel 136 per 1000 patiënten met verschillende klachten passend bij mononucleosis infectiosa, werd de diagnose mononucleosis infectiosa daadwerkelijk gesteld. De IgM-EBV-test (antistoffen tegen het 'viruscapsideantigeen' van het virus) vertoende de combinatie van de hoogste sensitiviteit (97,8%) en specificiteit (100%), met een positief voorspellende waarde (VW+) van 100% en een negatief voorspellende waarde (VW-) van 99,7%. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat microscopisch bloedonderzoek op atypische lymfocyten een verrassend lage sensitiviteit heeft (75%), waarschijnlijk omdat het huisartsbezoek niet in het vroegste ziektestadium plaatsvond maar bijvoorbeeld in de tweede ziekteweek. Dit geldt ook voor onderzoek op lymfocytose (sensitiviteit 64,1%). Van beide tests zijn bovendien de specificiteit (rond 95%) en de positief en negatief voorspellende waarde (rond 70% respectievelijk 95%) niet optimaal. Ook de diverse heterofiele antistofentests, zoals de paul-bunnelltest (of monosticon-reactie) hebben een relatief lage sensitiviteit (76,1-91,3%), hoewel zij een hoge specificiteit (99,3 tot 100%) hebben, een VW+ van 72-100% en een VW- van 96-98%. Indien diagnostiek naar een eventuele mononucleosisinfectie van belang wordt geacht, gaat de voorkeur uit naar de meest geschikte test op het juiste moment: IgM-EBV, op zijn vroegst in de tweede ziekteweek. Aanvragen van een bloedbeeld wordt uitsluitend aangeraden in het kader van een bredere hematologische differentiële diagnose [Fleuren 1991]. De werkgroep hecht er waarde aan om in dat geval naast het IgM-EBV ook het IgG-EBV te bepalen, want in een klein aantal gevallen is het IgG eerder verhoogd dan het IgM. Een combinatie van beide levert een sensitiviteitswinst van 2% op. Door de immuunstatus op deze manier te completeren, zal bij een aanzienlijk deel (70%) van de patiënten duidelijk worden dat zij al eerder een EBV-infectie hebben doorgemaakt die subklinisch is verlopen. In de toekomst zal dan bij verscheidene klachten een EBV-infectie niet meer hoeven te worden overwogen. De werkgroep beseft dat er in de praktijk regionale verschillen zijn in de diagnostiek. Sommige laboratoria doen eerst een anti-EBNA-test (antistoffen tegen het kernantigeen van het virus) die in ongeveer 60% van de aanvragen een 'ooid doorgemaakte EBV-infectie, niet nader te specificeren' aantoont, waarna bij de overige 40% alsnog een IgM-EBV-bepaling volgt. Andere laboratoria doen uit praktische overwegingen

direct alle diagnostische tests. De uitslag van de verschillende vormen van ingezette EBV-diagnostiek is doorgaans binnen twee dagen bekend, in sommige gevallen binnen zeven dagen.

Breedspectrumpenicillines, met name amoxicilline en ampicilline, geven bijna altijd toxicodermie of rash bij patiënten met mononucleosis infectiosa [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2006; Renn 2002; LeClaire 2004]. Bij smalspectrumpenicillines zoals fenoxymethylpenicilline zijn tot op heden in de literatuur geen gevallen van rash beschreven, bij azitromycine zelden [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2004; Renn 2002; Dakdouki 2002]. Patiënten met een ernstige keelontsteking en vermoeden van mononucleosis infectiosa kan men zonder gevaar voor het optreden van rash direct smalspectrumpenicilline of azitromycine geven als het klinisch beeld hiertoe aanleiding geeft, en de uitslag van de EBV-serologie afwachten.

Bij mononucleosis infectiosa zijn algemene preventieve maatregelen of maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten niet nodig [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2006].

Vrijwel alle patiënten met mononucleosis infectiosa hebben (geringe) leverfunctiestoornissen, en 5 tot 10% vertoont icterus. Tussen de ernst van de ziekteverschijnselen en de mate van leverfunctiestoornissen bestaat geen correlatie. De leverfunctiestoornissen herstellen zich na vijf tot zes weken altijd spontaan, waarbij de piek van de afwijkingen in het bloedonderzoek meestal in de tweede week ligt. Chronische hepatitis of levercirrose als gevolg van mononucleosis infectiosa komen niet voor [Drenth 1988]. Alleen bij hepatitis of icterus als eerste klinische manifestatie van een – naar later blijkt – mononucleosisinfectie ligt het voor de hand leverfunctietests aan te vragen, zie de NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen (M22).

Noot 15

Diagnostische tests

De keelkweek is geen gouden standaard voor een streptokokkeninfectie: er bestaat streptokokkendragerschap waarbij geen relatie bestaat tussen de aanwezigheid van streptokokken in de kweek en keelklachten (bij ongeveer 6 tot 30% van kinderen en bij 1 tot 7% van de volwassenen); bovendien is ongeveer 10% van de keelkweken fout-negatief. Nieuwere kweektechnieken zijn mogelijk meer valide.

Ook bepaling van de antistreptolysinetiter (AST) wordt niet meer beschouwd als de gouden standaard. Bij een positieve keelkweek vertoont slechts ongeveer de helft van de patiënten een stijging van de AST. Een behandeling met penicilline kan deze stijging onderdrukken en bij een te kort interval tussen de bepalingen kan de eventuele stijging nog niet meetbaar zijn. Er is geen overeenstemming over een andere gouden standaard [Dagnelie 1998; Gerber 1988]. Welke diagnostische test men ook gebruikt, het ontbreken van een juiste gouden standaard blijft het probleem. Uit onderzoeksliteratuur blijkt overigens regelmatig dat klinische overwegingen de doorslag geven om antibiotica voor te schrijven, óók na een negatieve testuitslag [De Meyere 1990; Dagnelie 1989; Burke 1988; Andersen 1995]. Uit een aantal onderzoeken komt naar voren dat testen op GABHS zinvol kan zijn. Dagnelie vond in de groep met méér centocriteria (zie noot 7) vaker een GABHS [Dagnelie 1993]. Een artikel laat zien dat een beslisboom van klinische symptomen voorspellende waarde heeft voor de aanwezigheid van GABHS (VW+ 79%, VW- 12%, voorafkans 37% bij ongeveer 600 kinderen onder de 18 jaar) [Attia 2001]. Met de antigeendetectietest ('strepstest') kunnen aanwezige streptokokken via een enzymgebonden immuunreactie binnen vijf tot twintig minuten zichtbaar worden gemaakt. De EIA-techniek heeft thans in verschillende patiëntenpopulaties een sensitiviteit van 85-95% bij een specificiteit van 95% of meer, vergeleken

met de keelkweek [Gerber 2004]. Lindbaeck et al. deden bij 306 patiënten met acute keelpijn in de eerste lijn een strep-A-test en tweemaal een keelkweek; zij vonden een GABHS bij 127 patiënten (42%). De sensitiviteit van de strep-A-test was 97%, de specificiteit 95%, de VW+ 92% en de VW- 98% [Lindbaeck 2004]. In een onderzoekspopulatie waarin relatief vaak antibiotica werden voorgeschreven (ongeveer 60% bij acute tonsillitis) leek de streptest overbehandeling bij volwassenen enigszins te kunnen reduceren [Humair 2006]. Toch blijft exacte vaststelling van de diagnostische waarde bij alle genoemde tests moeilijk vanwege het ontbreken van een goede gouden standaard.

De werkgroep raadt het gebruik van dergelijke tests niet aan, maar kiest voor een antibioticabeleid dat afhankelijk is van de ernst van het klinisch beeld.

Noot 16

Zeldzame oorzaken

Overweeg bijvoorbeeld acute hiv-infectie bij patiënten die zich presenteren met een griepachtig ziektebeeld (koorts, keelpijn, halsklieren, huiduitslag) met risicofactoren als drugsgebruik, homoseksuele contacten of prostitutiebezoek. De kans hierop is echter klein, gezien de geringe incidentie van hiv-infectie ten opzichte van die van acute keelpijn [Vanhems 1999; Aggarwal 2003; Zuger 1996; Op de Coul 2003]. Ook gonorrische faryngitis kan voorkomen. Voor nadere informatie en specifiek aanvullend onderzoek bij deze ziektebeelden, zie de NHG-Standaard Soa-consult (M82). Om uiteenlopende redenen kunnen immuuncompromitteerde patiënten een mycotische keelontsteking krijgen, óók ten gevolge van inhalatiecorticosteroiden. De zeldzame subacute (quervain)thyreoiditis begint vaak met symptomen die passen bij een keelontsteking, voordat pijn in de schildklierregio optreedt [Jameson 2001; Qari 2005]. Voor nadere informatie, zie de NHG-Standaard Schildklierziekten (M31). De klassieke acute epiglottitis wordt omschreven als een bacteriële infectie van de epiglottis bij kinderen met *Haemophilus influenzae* type b. De incidentie van epiglottitis bij kinderen in Nederland en andere landen is gedaald sinds de introductie van de Hib-vaccinatie [Spanjaard 2005; Wong 2001]. In de jaren 2002 tot en met 2004 varieerde het aantal ziektegevallen in Nederland van één tot vijf per jaar [Spanjaard 2005]. Er zijn geen Nederlandse incidentiecijfers van epiglottitis bij volwassenen, buitenlandse incidentiecijfers variëren rond de 1 à 3 per 100.000 per jaar [Wong 2001; Frantz 1994; Wick 2002]. Omdat met deze diagnose oorspronkelijk alleen ervaring is opgedaan bij kinderen (met vaak klassieke verschijnselen) en zij bij volwassenen (met een minder klassiek beeld) zeldzaam is, kan men haar gemakkelijk missen. Uit een retrospectief onderzoek naar de klinische verschijnselen bij volwassenen met epiglottitis (129 patiënten, periode 1986-1991) bleek de aandoening op elke volwassen leeftijd voor te komen, met een man-vrouwverhouding van 1,8 : 1. Keelpijn en slijkpijn traden daarbij op in 100% van de gevallen, koorts en luchtwegobstructie niet bij iedereen [Frantz 1994]. In ander onderzoek kwam keelpijn voor in 91-100% en luchtwegobstructie in 36-65% van de gevallen [Wong 2001]. Met name als de luchtwegobstructie niet duidelijk is, kan de diagnose epiglottitis over het hoofd gezien worden [Wick 2002]. Naar schatting komt epiglottitis bij ongeveer 1 op de 1700 keelpijnpatiënten voor.

Noot 17

Niet-medicamenteuze adviezen

In de literatuur van 1974-1994 is geen wetenschappelijke basis gevonden voor niet-medicamenteuze maatregelen bij acute keelpijn. Wel is er enig bewijs dat een goede uitleg over diagnose, behandeling en prognose de patiënt kan helpen en zelfs klachtenvermindering kan geven [Van de Lisdonk 1997]. Er is zijn geen onderzoeken van na 1996 gevonden.

Noot 18**Roodvonk**

De incidentie van roodvonk bedraagt 1,3 per 1000 per jaar, de prevalentie 1,7 per 1000 per jaar [Van der Linden 2004]. Roodvonk is een kinderziekte en komt voornamelijk voor op een leeftijd tussen de 3 en 8 jaar. Ook bij adolescenten komt de ziekte voor, zij het zeldzaam. Roodvonk heeft tegenwoordig in westerse landen doorgaans een mild beloop. De kans op niet-purulente complicaties, zoals acuut reuma en post-streptokokkenglomerulonefritis, is in Nederland kleiner dan 1 : 100.000 per jaar, ze treden op enkele weken na het begin van een streptokokkeninfectie, zoals roodvonk [Zwart 2005]. De landelijke coördinatiestructuur infectieziektenbestrijding heeft een protocol vervaardigd over groep-A-streptokokkeninfecties [Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding 2006]. Met deze informatie kunnen ten aanzien van roodvonk de volgende adviezen geformuleerd worden.

- De individuele patiënt met roodvonk wordt alleen behandeld als 'het ziektebeeld daartoe aanleiding geeft', dat wil zeggen als er sprake is van ernstig algemeen ziekzijn.
- Voor roodvonk geldt geen meldingsplicht, tenzij zich in een instelling meerdere gevallen voordoen (epidemisch, zie verder).
- Kinderen met roodvonk mogen in principe naar school of kinderdagverblijf als zij zich niet ziek voelen.
- Bij roodvonk is profylaxe voor contacten niet nodig.
- Voor patiënt en gezinsleden wordt geen controlebeleid gegeven, ook niet om eventuele complicaties van de streptokokkeninfectie op te sporen.
- Als roodvonk epidemisch voorkomt (meer dan drie microbiologisch bevestigde gevallen per maand in een klas, vaak gemeld door de school) stelt de GGD een contactonderzoek in: er wordt gezocht naar tekenen van huidafwijkingen, faryngitis en impetigo. Deze kinderen worden met antibiotica behandeld om een eind te maken aan de verspreiding. De GGD kan huisartsen hierover informeren en het advies geven om behalve alle gevallen van roodvonk tijdelijk ook alle gevallen van acute keelpijn te behandelen met antibiotica.

Noot 19**Pijnbestrijding**

Het belangrijkste doel van medicamenteuze behandeling bij keelpijn is klachtenvermindering [Thomas 2000]. Er is onderzoek gedaan naar de effectiviteit van verschillende vormen van pijnmedicatie bij keelpijnklachten als gevolg van tonsillitis en faryngitis. Bij kinderen blijken NSAID's en paracetamol even effectief. In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 116 kinderen tussen 3 en 12 jaar bleken ibuprofen en paracetamol ieder significant effectiever tegen pijn dan placebo. Tussen ibuprofen en paracetamol onderling werd geen verschil gevonden [Schachtel 1993; Bertin 1991]. Volgens onderzoek bij volwassenen lijkt er wel verschil in effectiviteit te zijn tussen NSAID's en paracetamol: onder 120 volwassenen gaf ibuprofen 400 mg vergeleken met 1000 mg paracetamol een snellere en effectievere afname van klachten zoals keelpijn, dikke keel en slijkpijn [Schachtel 1988]. Vergelijkbaar onderzoek van Lala gaf dezelfde resultaten [Lala 2000]. Onder 272 volwassenen met keelpijn bleek acetylsalicylzuur vergeleken met placebo effectiever in het verminderen van klachten zoals keelpijn, hoofdpijn en spierpijn [Eccles 2003]. Een onderzoek naar bijwerkingen van ibuprofen vergeleken met paracetamol en met acetylsalicylzuur onder 2815 patiënten met milde (keel)pijnklachten geeft voor ibuprofen en paracetamol een vergelijkbare mate van bijwerkingen, voornamelijk gastro-intestinaal van aard. Acetylsalicylzuur werd het minst goed verdragen. Dit onderzoek was echter qua omvang en opzet ontoereikend om serieuze bijwerkingen te detecteren en vervolgens te kunnen concluderen dat ibuprofen even veilig zou zijn als parace-

tamol [Moore 2002]. Dit geldt eigenlijk voor alle bovengenoemde onderzoeken over pijnbestrijding bij keelpijn. In de Farmacotherapeutische NHG-Richtlijn Pijnbestrijding zijn werkzaamheid, bijwerkingen, contra-indicaties en interacties van de verschillende analgetica vergeleken. NSAID's hebben veel bijwerkingen, contra-indicaties en interacties, paracetamol nauwelijks. Bij acute pijn is een 'eenvoudig' analgeticum eerste keus. Hieronder wordt verstaan een analgeticum dat gebruikt kan worden bij acuut optredende pijn, een breed veiligheidsprofiel heeft en waarmee zeer uitgebreide ervaring bestaat. Gezien het gunstige bijwerkingsprofiel is paracetamol het middel van eerste keus voor alle leeftijden. Daarom adviseert de werkgroep voor patiënten met keelpijn, voor kinderen, maar ook voor volwassenen eerst paracetamol op vaste tijden, in voldoende hoge dosering. Bij onvoldoende effect kan worden overgestapt naar een NSAID. Voor middelen, doseringen en toedieningsvormen, zie de Farmacotherapeutische NHG-Richtlijn Pijnbestrijding (www.nhg.org).

Noot 20**Langte van de kuur**

In 1953 deed de American Heart Association Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease de aanbeveling om bij een bewezen streptokokkenkeelontsteking tien dagen penicilline of os voor te schrijven. Deze aanbeveling was gebaseerd op verschillende onderzoeken waarin werd aangetoond dat na een vijfdaagse kuur meer bacteriën in de keel aanwezig blijven dan na een tiendaagse kuur [Breese 1953; Wanamaker 1953]. Prospectief onderzoek bevestigde deze bevindingen, waarbij verder bleek dat de klinische symptomen vaker terugkeerden na een zevendaagse dan na een tiendaagse kuur [Schwartz 1981; Gerber 1987; Kaplan 1980]. In de standaard wordt onderscheid gemaakt tussen een kuur van zeven en van tien dagen. Wordt curatie beoogd, dan zal een kuur van zeven dagen volstaan om klinische genezing te bewerkstelligen. Indien specifieke preventie van de klassieke complicatie acuut reuma wordt beoogd, dan is theoretisch het uitroeien van streptokokken door middel van een tiendaagse kuur de beste manier om dat doel te bereiken.

Noot 21**Preventie van endocarditis en van infectie van gewrichtsprothesen**

De *endocarditisprofylaxe* is met name gericht op preventie van infectie door *Streptococcus viridans* bij ingrepen bij patiënten met hartklepgebreken en eerder doorgemaakte endocarditis. Er bestaat echter geen verband tussen keelinfecties en endocarditis door *Streptococcus viridans*. Koorts op zichzelf is geen indicatie voor het geven van antimicrobiële behandeling [Anonymus 2003]. Bij patiënten met *kunstgewrichten* en een 'grote kans' op bacteriëmie, bijvoorbeeld bij (huid)infecties in dezelfde extremiteit, wordt antibiotische profylaxe met het oog op een bacteriële artritis aangeraden door de beroepsgroepen. In het onderzoek van Kaandorp is de kans op complicaties van de antibiotische behandeling soms groter dan de kans op bacteriële infectie van het kunstgewricht. Antibiotica zijn slechts in beperkte mate effectief in de behandeling van huidinfecties bij patiënten met de volgende kenmerken: een kunstgewricht, reumatoïde artritis, ouder dan 80 jaar en een bijkomende ziekte zoals diabetes mellitus of kanker. Bij keelinfecties is de effectiviteit nog geringer. Bovendien komen keelinfecties door streptokokken boven de 65 jaar zelden voor [Kaandorp 1998]. De huisarts zal bij voorkomende (zeldzame) clustering van bovenbeschreven risicofactoren profylaxe met antibiotica altijd overwegen op grond van de diabetes mellitus en hoge leeftijd. Bij patiënten met een kunstgewricht en een bacteriële huidinfectie zijn argumenten voor profylaxe aan te voeren; bij patiënten met een kunstgewricht en een keelinfectie is er te weinig onderbouwing om profylactisch voorschrijven van antibiotica te adviseren [Kaandorp 1998].

Noot 22**Smalspectrumpenicilline**

Het meeste onderzoek naar behandeling van acute keelpijn met antibiotica is verricht met penicilline. Daaruit blijkt dat penicilline effectiever is dan placebo [Del Mar 2004]. Van enkele onderzoeken zijn de resultaten het duidelijkst [Dagnelie 1996; Zwart 2000b]. De superioriteit van andere antibiotica, zoals de cefalosporines, ten opzichte van placebo is tot nu toe niet overtuigend bewezen [Scholz 2004; Kafetzis 2004]. Penicilline is hiermee superieur: uitvoerig aangetoond effectief, relatief veilig, goedkoop en met een smal spectrum.

Noot 23**Macroliden**

Als er sprake is van een allergie voor smalspectrumpenicillines, kan een macrolide worden voorgeschreven [Bisno 1997; Pichichero 1987]. De meta-analyse geeft gunstige resultaten van behandeling van acute keelpijn met erytromycine vergeleken met placebo [Del Mar 2004; Petersen 1997]. Andere macroliden bleken even gunstig effect te hebben als penicilline [Takkert 2003; Cohen 2002]. Bij de keuze van de macrolide van voorkeur is een afweging gemaakt tussen de voor- en nadelen van erytromycine en de nieuwere macroliden. De nieuwere macroliden zijn bij de behandeling van luchtweginfecties even effectief als erytromycine. Wat betreft bijwerkingen, interacties, resistentieontwikkeling en kosten zijn er echter enkele verschillen tussen erytromycine en de nieuwere macroliden. Een belangrijk voordeel van erytromycine is dat met dit middel veel ervaring is opgedaan en veel onderzoek is verricht. Met de andere macroliden is langzamerhand echter ook de nodige ervaring opgedaan. Een voordeel van de nieuwere macroliden is dat ze een gunstiger farmacotherapeutisch profiel hebben (een langere halveringstijd en een grotere orale biologische beschikbaarheid). Azitromycine hoeft maar éénmaal per dag gedoseerd te worden gedurende drie dagen; claritromycine tweemaal per dag gedurende zeven dagen. Met name azitromycine is daardoor gebruikersvriendelijker dan erytromycine (met een viermaaldaagse dosering gedurende zeven dagen). Bovendien geeft azitromycine minder interacties dan claritromycine. Op grond van bovenstaande overwegingen is gekozen voor azitromycine als macrolide van eerste keus. Het prijsverschil van een kuur azitromycine en erytromycine is dermate gering dat dit bij de beslissing geen rol van betekenis speelt [Alvarez-Elcoro 1999; Commissie Farmaceutische Hulp 2006; Zuckerman 2000; Zhanel 2001; Cuzzolin 2002; Lebel 2001; De Gier 2005; Stockley 1999; Schaefer 2001]. Uit een meta-analyse blijkt dat de optimale dosering van azitromycine bij kinderen 60 mg/kg lichaamsgewicht is. Deze hoeveelheid, gespreid over drie dagen, is in klinisch (verdwijnen van klachten gedurende kuur en tijdens follow-up) en bacteriologisch effect (negatieve keelkweek na kuur) vergelijkbaar met penicilline. Bij volwassenen geeft men 30 mg/kg lichaamsgewicht, wat neerkomt op een driedaagse kuur van 500 mg per dag [Casey 2005]. Bij kinderen geeft men een driedaagse kuur van 20 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal daags, met een maximum dagdosis van 500 mg [Commissie Farmaceutische Hulp 2006]. Bij zwangerschap en lactatie heeft erytromycine de voorkeur omdat met dit middel in deze omstandigheden de meeste ervaring is opgedaan [Alvarez-Elcoro 1999; Commissie Farmaceutische Hulp 2006; Zuckerman 2000; Zhanel 2001; Cuzzolin 2002; Lebel 2001; De Gier 2005; Stockley 1999; Schaefer 2001].

Noot 24**Persisterende infecties**

De meeste onderzoeken bij recidiverende keelinfecties gaan uit van een tiendaagse behandeling met antibiotica, met het oog op eradicatie [Bisno 1997; Brook 1989; Kaplan 1988]. Goed gecontroleerd vergelijkend effectonderzoek naar

amoxicilline/clavulaanzuur en andere antibiotica ontbreekt. Er zijn echter aanwijzingen dat *Streptococcus pyogenes* soms tegen penicilline beschermd wordt door bètalactamaseproducerende stammen van (an)aerobe bacteriën, en dat amoxicilline/clavulaanzuur in dat geval effectief is; het heeft dan ook in meerdere overzichtsartikelen een plaats [Hayes 2001; Bisno 2002; Brook 2004]. Er is onderzoek gedaan met cefaclor, en dit middel lijkt zich in effectiviteit goed te kunnen meten met augmentin en met penicilline, maar vanwege het onnodig brede werkingspectrum en de prijs, én omdat cefaclor beschouwd wordt als een reservemiddel bij ernstige infecties, heeft dit middel in de eerste lijn geen plaats gekregen [Casey 2004; Haczynski 2003; Haczynski 2001; Bisno 2002; Farmacotherapeutisch Kompas 2006]. Er is enige consensus in de literatuur over het aanwenden van clindamycine als derde eradicatie [Bisno 1997; Orring 1997; Bisno 2002; Mäkelä 2005; Brook 2004].

Noot 25 Tonsillectomie

Het verwijderen van de keelamandelen (tonsillectomie), bij kinderen in Nederland in 90% van de gevallen gecombineerd met het verwijderen van de neusamandel (adenotomie), is een van de meest frequent uitgevoerde operaties bij kinderen in Nederland. Tot veertig jaar geleden werd een (adeno)tonsillectomie, (A)TE, in westerse landen bijna routinematig uitgevoerd en door velen beschouwd als een 'algemene gezondheidsmaatregel' ter preventie van complicaties als acuut reuma en glomerulonefritis door GABHS. Met het op grote schaal ter beschikking komen van antibiotica en het verbeteren van de algemene gezondheidstoestand nam de vrees voor deze complicaties af en daalde ook het aantal (A)TE's drastisch. In Nederland werd bij kinderen tot en met 14 jaar een daling waargenomen van 108.300 ingrepen (310 per 10.000 kinderen) in 1974 tot een lager en redelijk stabiel niveau (115 per 10.000 kinderen) in 1998 [Van den Akker 2004].

Onder artsen bestaat er consensus dat ATE effec-

tief is bij kinderen met zeer frequente keelontstekingen. Onderzoek toonde de effectiviteit ervan aan bij kinderen met zeer frequente keelontstekingen (zeven of meer in het afgelopen jaar, vijf of meer in elk van de afgelopen twee jaren of drie of meer elk van de afgelopen drie jaren). Adenotonsillectomie geeft vergeleken met een niet-chirurgisch beleid een reductie van 1,2 (95%-BI 0,8-1,7) keelontstekingen per persoonsjaar [Paradise 1984; Van Staaïj 2005]. Recentelijk zijn er twee onderzoeken verschenen die de effectiviteit van ATE hebben bestudeerd bij kinderen met matige klachten van recidiverende keelontstekingen. Beide studies tonen aan dat ATE bij deze kinderen geen klinisch relevante voordelen biedt in vergelijking met een niet-chirurgisch beleid [Paradise 2002; Van Staaïj 2004]. In Nederland wordt ongeveer 90% van de (A)TE's verricht op de leeftijd van 2 tot en met 7 jaar (met name 3 tot 5 jaar). Uit een recent onderzoek bleek dat slechts 35% van de geopereerde kinderen in Nederland voldoet aan één van de twee criteria waarvoor de effectiviteit van (A)TE bij kinderen voldoende is aangetoond [Van den Akker 2003]: 'vanwege zeer frequent recidiverende tonsillitiden' (het andere criterium, 'vanwege het obstructief slaapapneusyndroom', valt buiten het bestek van deze standaard). Desalniettemin hebben veel ouders en artsen positieve ervaringen met de ingreep [Conlon 1997; Blair 1996]. Men moet vooral bedenken dat veel van de klachten waarvoor een (A)TE wordt verricht, bij de kinderleeftijd horen en mettertijd vanzelf over zullen gaan. De leeftijd waarop de meeste (A)TE's worden verricht valt samen met de epidemiologische piek van luchtweginfecties, waarna weer een duidelijke daling optreedt. Het kan dan lijken dat de ingreep verantwoordelijk is voor deze daling. De effectiviteit van ATE bij volwassenen met recidiverende keelontstekingen is nooit in een gerandomiseerd onderzoek bestudeerd [Goldstein 2004]. De Schotse richtlijnencommissie hanteert de volgende criteria:

- 1 de keelpijnklachten moeten worden veroorzaakt door een tonsillitis;
- 2 vijf of meer keelpijnepisoden per jaar;
- 3 klachten gedurende ten minste één jaar;

4 de keelpijnepisoden belemmeren het normale functioneren [Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004].

De werkgroep besluit om het verwijscriterium 'ten minste drie ernstige keelontstekingen per jaar' uit de vorige versie van de standaard aan te scherpen vanwege nieuw wetenschappelijk bewijs bij kinderen. Het verwijscriterium 'ten minste vijf per jaar of ten minste drie in elk van de afgelopen twee jaren' doet recht aan een optimale effectiviteit van de tonsillectomie na een significant aantal doorgemaakte episoden, maar óók aan een bepaalde duur van de klachten. Voor volwassenen wordt op basis van consensus besloten eenzelfde verwijscriterium aan te houden als geldt bij kinderen. In Nederland werd in 1990 de mortaliteit van ATE geschat op 1 : 74.000, het percentage nabloedingen varieert tussen 0,1 en 8,1% [Hammelburg 1993]. Een tonsillectomie bij volwassenen vergt gemiddeld veertien dagen werkverzuim [Murthy 1998; Mehanna 1998].

Noot 26

Tonsillectomie na abces

Bij een primair peritonsillair abces zonder voorgeschiedenis van abces of tonsillitiden wordt poliklinisch een punctie verricht, gevolgd door een antibiotische behandeling. Over het algemeen is de recidiefkans van een peritonsillair abces laag, ongeveer 10-15%. De onderzoeken, gevonden na een systematische zoekprocedure, blijken helaas van matige kwaliteit en gebruiken wisselende definities en begrippen [Johnson 2003]. Het ondergaan van een tonsillectomie na één episode van peritonsillair abces zonder andere operatie-indicaties is om deze reden niet zomaar aan te bevelen. Bij meerdere episoden van peritonsillair abces in de afgelopen jaren zal een tonsillectomie à chaud (direct) of à froid (na zes weken) worden overwogen. Afhankelijk van de ernst van de klachten en het aantal doorgemaakte episoden kunnen patiënt en KNO-arts besluiten tot afwachten, dan wel tot tonsillectomie.

Literatuur

Aggarwal M, Rein J. Acute human immunodeficiency virus syndrome in an adolescent. *Pediatrics* 2003;112:e323.

Alos JJ, Aracil B, Oteo J, Gomez-Garcés JL. Significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin- and miconazole-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes* in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:333-7.

Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999;74:613-34.

Andersen JS, Borrild NJ, Hoffmann S. Antibiotics for sore throats. Potential of antigen detection tests. *BMJ* 1995;310:58-9.

Anonymus. Continue morbiditeitsregistratie peilstations. Utrecht: Nederlands Huisartsen Instituut, 1983.

Anonymus. Preventie bacteriële endocarditis. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2003.

Arkkila E, Sipilä J, Laurikainen E, Suonpää J. Peritonsillar abscess associated with infectious mononucleosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60:159-63.

Attia MW, Zautouts T, Klein JD, Meier FA. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:687-91.

Bartelds AIM, Van Gageldonk-Lefebvre AB, Heijnen M-LA, Peeters MF, Van der Plas SM, Wilbrink B. ARI-EL: Case-controle-onderzoek naar acute respiratoire infecties in de eerste

lijn. *Huisarts Wet* 2006;49:244-7.

Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991;119:811-4.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: A practice guideline. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25:574-83.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.

Blair RL, McKerrow WS, Carter NW, Fenton A. The Scottish tonsillectomy audit. The Audit Sub-Committee of the Scottish Otolaryngological Society. *J Laryngol Otol Suppl* 1996;20:1-25.

Bots AW. De keelontsteking in de huisartspraktijk. Leiden: Stenfort Kroese, 1965.

Breese BB, Bellows MT, Fischel EE. Prevention of rheumatic fever. Statements of American Heart Association council on rheumatic fever and congenital heart disease. *JAMA* 1953;151:141-3.

Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci: A prospective randomized

study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:227-33.

Brook I. Beta-lactamase-producing bacteria in mixed infections. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:777-84.

Bruijnzeels MA, Foets M, Van der Wouden JC, Van den Heuvel WJ, Prins A. Everyday symptoms in childhood: Occurrence and general practitioner consultation rates. *Br J Gen Pract* 1998;48:880-4.

Burke P, Bain J, Lowes A, Athersuch R. Rational decisions in managing sore throat: Evaluation of a rapid test. *BMJ* 1988;296:1646-9.

Butler C, 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 throat. *BMJ* 1998;317:637.

Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.

Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1748-55.

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.

Centraal Bureau voor de Statistiek. <http://www.cbs.nl>, geraadpleegd maart 2005.

- Christie CD, Havens PL, Shapiro ED. Bacteremia with group A streptococci in childhood. *Am J Dis Child* 1988;142:559-61.
- Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297-303.
- Commissie Farmaceutische Hulp. Farmaceutisch Kompas. <http://www.fk.cvz.nl>, geraadpleegd februari 2006.
- Conlon BJ, Donnelly MJ, McShane DP. Improvements in health and behaviour following childhood tonsillectomy: a parental perspective at 1 year. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;41:155-61.
- Connelly KP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol* 1994;10:181-4.
- Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. *Ann Intern Med* 2001;134:509-17.
- Cuzzolin L, Fanos V. Use of macrolides in children: A review of the literature. *Infect Med* 2002;19:279-85.
- Dagnelie CF, De Melker RA, Touw-Otten F. Wat heeft een streptest huisartsen te bieden? Toepassing van de streptest tijdens de testfase van het keelpijnprotocol. *Huisarts Wet* 1989;32:407-11.
- Dagnelie CF, Touw-Otten FW, Kuyvenhoven MM, Rozenberg-Arska M, De Melker RA. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in Dutch general practice. *Fam Pract* 1993;10:371-7.
- Dagnelie CF, Van der Graaf Y, De Melker RA. 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.
- 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.
- Dakdouki GK, Obeid KH, Kanj SS. Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:939-41.
- Davies HD, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor AE et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:547-54.
- De Gier JJ. Commentaren Medicatiebewaking Pharmacom Medicom Vianova 2005-2006. Houten: Stichting Health Base, 2005.
- De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn [dissertatie]. Gent: Rijksuniversiteit Gent, 1990.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000023.
- Del Mar C. Managing sore throat: A literature review. II. Do antibiotics confer benefit? *Med J Aust* 1992;156:644-9.
- Denny FW, Jr. A 45-year perspective on the streptococcus and rheumatic fever: The Edward H. Kass Lecture in infectious disease history. *Clin Infect Dis* 1994;19:1110-22.
- Diepenhorst HJJ, Otters HBM, Van Suijlekom-Smit LWA, Schellevis FG, Van der Wouden JC. Tonsillitis acuta bij kinderen in de huisartspraktijk: Veranderingen in incidentie en beleid? *Huisarts Wet* 2004;47:399-404.
- Domachowski JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:871-5.
- Drenth JPH, Pop P, Van Leer JVM. Diagnostiek van mononucleosis infectiosa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:365-6.
- Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70:1279-87.
- Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med* 2003;4:118-24.
- El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126-30.
- Evans CE, McFarlane AH, Norman GR. Sore throats in adults: Who sees a doctor? *Can Fam Physician* 1982;28:453-8.
- Fleuren HJLM, Van Oers RJM, Hoorn RKJ, Jaspers JPM, Huisen CH. Laboratoriumdiagnostiek van mononucleosis infectiosa: Is EBV-serologie meer waard dan bloedbeeld en heterofiele antistoffen tests? *Tijdschrift NVKC* 1991;16:3-12.
- Frantz TD, Rasgon BM, Quesenberry CP Jr. Acute epiglottitis in adults: Analysis of 129 cases. *JAMA* 1994;272:1358-60.
- 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.
- Gerber MA, Randolph MF, Mayo DR. The group A streptococcal carrier state: A reexamination. *Am J Dis Child* 1988;142:562-5.
- Gerber MA, Randolph MF, De Meo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853-8.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571-80.
- Goldstein NA, Pugazhendhi V, Rao SM, Weedon J, Campbell TF, Goldman AC, et al. Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2004;114:33-43.
- Gunnarsson RK, Holm SE, Soderstrom M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from individuals with a respiratory tract infection and a sore throat: Implications for the diagnosis of pharyngotonsillitis. *Fam Pract* 2001;18:266-71.
- Haczynski J, Bardadin J, Gryczynska D, Gryczynski M, Golabek W, Kawalski H, et al. A comparative study of cefaclor vs. amoxicillin/clavulanate in tonsillopharyngitis. *Med Sci Monit* 2001;7:1016-22.
- Haczynski J, Chmielik M, Bien S, Kawalski H, Zawadzka-Glos L, Mierzwa T, et al. A comparative study of cefaclor vs amoxicillin/clavulanate in pediatric pharyngotonsillitis. *Med Sci Monit* 2003;9:PI29-35.
- Hammelburg E. Honderd jaar kopzorg. Gedenboek bij het eeuwfeest van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. Utrecht: KNO 1993.
- 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.
- Hayes CS, Williamson H, Jr. Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2001;63:1557-64.
- Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: Background. *Ann Emerg Med* 2001;37:703-10.
- Hoogendoorn D. Acute reuma en acute glomerulonefritis: Huidige klinische incidentie en de sterfte in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2334-8.
- Howie JG, Foggo BA. Antibiotics, sore throats and rheumatic fever. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:223-4.
- Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Management of acute pharyngitis in adults: reliability of rapid streptococcal tests and clinical findings. *Arch Intern Med* 2006;166:640-4.
- Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Johnson RF, Stewart MG, Wright CC. An evidence-based review of the treatment of peritonsillar abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:332-43.
- Kaandorp CJE. Prevention of bacterial arthritis [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1998.
- Kafetzis DA, Liapi G, Tsolia M, Aoudi H, Mathioudakis J, Paraskakis I, et al. Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:67-71.
- Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: An enigma. *J Pediatr* 1980;97:337-45.
- Kaplan EL, Johnson DR. Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin with clavulanate after oral penicillin V treatment failure. *J Pediatr* 1988;113:400-3.
- Komaroff AL, Aronson MD, Pass TM, Ervin CT, Branch WT Jr., Schachter J. Serologic evidence of chlamydial and mycoplasmal pharyngitis in adults. *Science* 1983;222:927-9.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2006.
- Kumar S, Little P, Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ* 2003;326:138.
- Lala I, Leech P, Montgomery L, Bhagat K. Use of a simple pain model to evaluate analgesic activity of ibuprofen versus paracetamol. *East Afr Med J* 2000;77:504-7.
- Landelijke coördinatiestructuur infectieziektenbestrijding. Overzicht protocollen, streptokokken-groep A-streptokokken infecties. <http://www.infectieziekten.info>, geraadpleegd maart 2006.
- Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
- Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: A prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1149-54.
- LeClaire AC, Martin CA, Hoven AD. Rash associated with piperacillin/tazobactam administration in infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2004;38:996-8.
- Liassine N, Gervais A, Hégi R, Strautman G, Suter S, Auckenthaler R. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:217-20.
- Lindbaek M, Hoiby EA, Lermak G, Steinholt IM, Hjortdahl P. Which is the best method to trace group A streptococci in sore throat patients: culture or GAS antigen test? *Scand J Prim Health Care* 2004;22:233-8.
- Little P, Williamson I. Sore throat management in general practice. *Fam Pract* 1996;13:317-21.
- 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.
- Little P, Watson L, Morgan S, Williamson I. Antibiotic prescribing and admissions with major suppurative complications of respiratory tract infections: A data linkage study. *Br J Gen Pract* 2002;52:187-90, 193.
- Markowitz M. The decline of rheumatic fever: role of medical intervention. Lewis W. Wannamaker Memorial Lecture. *J Pediatr* 1985;106:545-50.
- Mäkelä M, Suonpää J. Sore throat and tonsillitis. In: Kunnamo I, editor. Evidence-based

- medicine guidelines. Chichester/Helsinki: Wiley/Duoddecim Medical Publications, 2005: 1235-7.
- McSherry JA. Diagnosing infectious mononucleosis: Avoiding the pitfalls. *Can Fam Physician* 1985;31:1527-9.
- Mehanna HM, Kelly B, Browning GG. Disability and benefit from tonsillectomy in adults. *Clin Otolaryngol* 1998;23:284.
- Miller RA, Brancato F, Holmes KK. Corynebacterium hemolyticum as a cause of pharyngitis and scarlatiniform rash in young adults. *Ann Intern Med* 1986;105:867-72.
- Moore N, Le Parc JM, Van Ganse E, Wall R, Schneid H, Cairns R. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002;56:732-4.
- Murthy P, Laing MR. Dissection tonsillectomy: Pattern of post-operative pain, medication and resumption of normal activity. *J Laryngol Otol* 1998;112:41-4.
- Nys S, Tjhié JH, Bartelds AI, Heijnen ML, Peeters MF, Stobberingh EE. Erythromycin resistance in the commensal throat flora of patients visiting the general practitioner: A reservoir for resistance genes for potential pathogenic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:133-7.
- Op de Coul ELM, Van Valkengoed IGM, Van Sighem AI, De Wolf F, van de Laar MJW. HIV en AIDS in Nederland. http://www.rivm.nl/geraadpleegd_maart_2006.
- Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis: An alternative to tonsillectomy? *Acta Otolaryngol* 1997;117:618-22.
- Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;310:674-83.
- Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
- Petersen K, Phillips RS, Soukup J, Komaroff AL, Aronson M. The effect of erythromycin on resolution of symptoms among adults with pharyngitis not caused by group A streptococcus. *J Gen Intern Med* 1997;12:95-101.
- Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635-43.
- Prismant. Landelijke Medische Registratie (LMR). <http://www.prismant.nl/informatieproducten/ziekenhuisstatistieken>. 2005. Utrecht.
- Qari FA, Maimani AA. Subacute thyroiditis in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005;26:630-3.
- Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002;147:1166-70.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Laboratorium voor infectieziekten-diagnostiek en screening: informatie resistentiepeiling in streeklaboratoria 1990-2004. http://www.rivm.nl/geraadpleegd_mei_2005.
- Ryan C, Dutta C, Simo R. Role of screening for infectious mononucleosis in patients admitted with isolated, unilateral peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol* 2004;118:362-5.
- Savioia D, Avanzini C, Bosio K, Volpe G, Carpi D, Dotti G, et al. Macrolide resistance in group A streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:41-7.
- Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:704-11.
- Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:593-601.
- Schaefer C. Drugs during pregnancy and lactation, handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. Amsterdam: Elsevier Science, 2001.
- Schellekens JFP, Schouls LM, Silfhout A. Invasieve infecties door beta-haemolytische streptokokken Lancefield groep A (Streptococcus pyogenes, GAS) in Nederland, 1992-1993. Bilthoven: RIVM, 1994.
- Schellekens JWG. Mononucleosis infectiosa. *Huisarts Wet* 1980;23:189-92.
- Scholz H. Streptococcal-A tonsillopharyngitis: A 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. Results depending on the children's age. *Chemotherapy* 2004;50:51-4.
- Schwartz RH, Wientzen RL Jr, 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.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy: A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/guidelines_geraadpleegd_mei_2004.
- Shulman ST. Complications of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:S70-4.
- Spanjaard L, Van den Hof S, De Melker HE, Vermeer-de Bondt PE, Van der Ende A, Rijkers GT. Toename van het aantal invasieve infecties door Haemophilus influenzae type b. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2738-42.
- Stockley IH. Drug interactions. London: Pharmaceutical Press, 1999.
- Sutton RN. Clinical aspects of infection with the Epstein-Barr virus. *J R Coll Physicians Lond* 1975;9:120-8.
- Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: Results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:421-9.
- Taylor JL, Howie JG. Antibiotics, sore throats and acute nephritis. *J R Coll Gen Pract* 1983;33:783-6.
- Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract* 2000;50:817-20.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Jansen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1994.
- Van de Lisdonk EH. Adviezen bij keelpijn. *Huisarts Wet* 1997;40:106.
- Van den Akker EH, Schilder AG, Kemps YJ, Van Balen FA, Hordijk GJ, Hoes AW. Current indications for (adeno)tonsillectomy in children: A survey in The Netherlands. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:603-7.
- Van den Akker EH, Hoes AW, Burton MJ, Schilder AG. Large international differences in (adeno)tonsillectomy rates. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:161-4.
- Van den Bemt PMLA, Roovers MHW, Vreede RW. Anamnese belangrijk, niet beslissend. Penicilline-allergie: to be or not to be. *Pharmaceutisch Weekblad* 1998;133:1183-92.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- Van Staaïj BK, Van den Akker EH, De Haas Van Dorsser EH, Fleer A, Hoes AW, Schilder AG. Does the tonsillar surface flora differ in children with and without tonsillar disease? *Acta Otolaryngol* 2003;123:873-8.
- Van Staaïj BK, Van den Akker EH, Rovers MM, Hordijk GJ, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:651.
- Van Staaïj BK, Van den Akker EH, van der Heijden GJ, Schilder AG, Hoes AW. Adenotonsillectomy for upper respiratory infections: evidence based? *Arch Dis Child* 2005;90:19-25.
- Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, et al. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:99-106.
- Wannamaker LW, Denny FW, Perry WD, Rammelkamp CH Jr., Eckhardt GC, Houser HB, et al. The effect of penicillin prophylaxis on streptococcal disease rates and the carrier state. *N Engl J Med* 1953;249:1-7.
- Wick F, Ballmer PE, Haller A. Acute epiglottitis in adults. *Swiss Med Wkly* 2002;132:541-7.
- Wong EY, Berkowitz RG. Acute epiglottitis in adults: The Royal Melbourne Hospital experience. *ANZ J Surg* 2001;71:740-3.
- Yeh B, Eskin B. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract: Should sore throats be treated with antibiotics? *Ann Emerg Med* 2005;45:82-4.
- Young E. Allergie voor penicilline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:1713-6.
- Zhanell GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides: Focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001;61:443-98.
- Zuckerman JM. The newer macrolides: Azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:449-62, x.
- Zuger A. Severe sore throat in a patient with AIDS. *AIDS Clin Care* 1996;8:7, 10.
- Zwart S, Ruijs GJ, Sachs AP, 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* 2000a;32:377-84.
- Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, 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* 2000b;320:150-4.
- Zwart S, Rovers MM, De Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: Randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-6.
- Zwart S. Roodvonk. In: Eekhof JAH, Knuistringh Neven A, Verheij ThJM, editors. Kleine kwalen bij kinderen. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2005: 84-9.