

# Doelstelling en nut van een onderzoek naar de complicaties en de therapie van de patiënt met „keelpijn“

DOOR W. I. VAN BEUSEKOM, HUISARTS TE DELDEN EN DR W. R. O. GOSLINGS TE LEIDEN

Uit het centrum Twente is kort na de oprichting van het N.H.G. het idee naar voren gekomen een onderzoek te doen naar de werking van enkele geneesmiddelen bij de tonsillitis of wel de patiënt met „keelpijn“, een gewoon ziektebeeld in de huispraktijk. Hieruit is de gedachte gegroeid of zulk een onderzoek in landelijk verband van nut kon zijn ter beantwoording van verschillende vraagpunten, die bij dit ziektebeeld nog onbeantwoord zijn.

Hoewel het ziektebeeld veelal een onschuldig verloop heeft, kan het in de ernstige vormen toch gedurende enkele dagen zo veel subjectieve klachten geven, dat de patiënt het bed moet houden en zijn werk niet kan verrichten. Bovendien kan het ziektebeeld ook in klinisch minder ernstige vormen worden gevolgd door complicaties van minder of meer ernstig karakter, zoals onder andere otitis media, peritonsillair abces, acuut reuma en acute nefritis. Ondanks het feit, dat de ziekte veel voorkomt en iedere huisarts dus ten opzichte van de behandeling persoonlijke ervaring heeft kunnen opdoen, bestaat er ten opzichte van de voorkeur van de te volgen therapie beslist geen eenstemmigheid. Hiervoor zijn wel verschillende oorzaken aan te voeren. Ten eerste is het ons allen natuurlijk bekend, dat „keelpijn“ verschillende oorzaken kan hebben, waarbij naast bacteriële ook virale verwekkers voorkomen. Het is echter voor de medicus practicus vaak niet mogelijk de aard van de verwekker van de „keelpijn“ met zekerheid te diagnosticeren op zuiver klinische gronden, gezien de grote overlapping in de symptomatologie. Bacteriologisch onderzoek is bij het grote aantal gevallen van „banale“ tonsillitis en pharyngitis op praktische gronden in doorsnee alleen mogelijk bij verdenking op diftherie of een angina van Plaut-Vincent. Het is daarom voor de huisarts in doorsnee niet mogelijk zijn therapie aan te passen aan de aard van het causale agens. Hij moet dus deze baseren op een grootste gemene deler, die hem de beste resultaten bij de kleinste nadelen geeft.

Het lijkt daarom nuttig eens na te gaan:

- 1 welke de doelstelling(en) van de therapie bij dit ziektebeeld moet(en) zijn;
- 2 wat over de resultaten van de gebruikelijke therapieën ten aanzien van de realisatie van deze doelstelling(en) bekend is.

Wat de eerste vraagstelling betreft, kunnen wij stellen, dat de therapie bij dit ziektebeeld — zoals

eigenlijk bij elk ziektebeeld — twee doelstellingen heeft, namelijk:

- a de meest snelle genezing te bereiken, zowel in subjectief als objectief opzicht;
- b het optreden van complicaties te voorkomen.

Het is a priori niet noodzakelijk, dat een behandeling, die ten opzichte van a het beste zou zijn, dit ook ten aanzien van b zou zijn. Daar het primaire proces — door welke verwekker dan ook veroorzaakt — zelf niet, doch de complicaties wel levensbedreigend kunnen zijn, lijkt een nadruk op doelstelling b gerechtvaardigd, zonder dat hiervoor doelstelling a behoeft te worden verwaarloosd.

Behalve door het nut van een te gebruiken geneesmiddel zal de keuze van de therapie mede moeten worden bepaald door de nadelen, die eventueel aan het gebruikte geneesmiddel zijn verbonden. Ook hier geldt weer, dat ten opzichte van doelstelling a de nadelen of gevaren, verbonden aan de therapie, zeer gering moeten zijn om een toepassing ten aanzien van het primaire ziektebeeld te rechtvaardigen. Ook ten opzichte van de tweede doelstelling, de preventie van de complicaties, blijft deze facet van de therapie een punt van overweging. Hier wordt toch gesproken van voorkomen van complicaties, dat wil zeggen, dat een geneesmiddel wordt toegediend, dat bij een deel van deze patiënten onnodig zal worden gegeven, daar zij ook zonder deze therapie de complicatie nooit zouden hebben gekregen. Bij het afwegen tussen deze profylactische waarde van de therapie en de eventuele nadelen van de therapie, is dus de frequentie van het optreden van de complicaties zonder therapie van het grootste belang. Bij de „keelpijn“ zullen wij dan nog een verschil moeten maken tussen de directe bacteriële complicaties, zoals otitis media, lymphadenitis purulenta, peritonsillair abces, waartegen eventueel ook nog na hun optreden een causale en effectieve therapie kan worden ingesteld en de meestal wat later optredende niet-bacteriële complicatie van het acuut reuma en de acute nefritis, waartegen, na het ontstaan, geen causale therapie meer mogelijk is en die in een deel van de gevallen tot zeer ernstige chronische ziektebeelden kan leiden, die in verscheidene gevallen een vroegtijdige dood ten gevolge hebben.

Als men zich nu afvraagt of ten opzichte van de frequentie van deze complicaties in de algemene

praktijk duidelijke cijfers ter beschikking zijn, moet men tot een ontkennend antwoord komen. Wat hierover bekend is, is praktisch altijd onder omstandigheden verkregen, die weinig gemeen behoeven te hebben met wat in de algemene praktijk wordt waargenomen: militaire recruten in kampen samengebracht, patiëntenmateriaal van ziekenhuispoliklinieken, roodvonkepidemieën, kindertehuizen enz. Het bijvoorbeeld zo vaak aangehaalde percentage van het optreden van acuut reuma in 3 procent van de gevallen van tonsillitis, veroorzaakt door B-haemolytische streptokokken groep A (Lancefield), (Miller) geldt met zekerheid alleen voor militaire recruten samengebracht in kampementen, dat wil zeggen van een groep mannen van een zeer bepaalde leeftijdsklasse, bijeen onder omstandigheden, die in epidemiologische zin zeker niet representatief zijn te achten voor die, waaronder de algemene bevolking leeft.

Over de frequentie van het optreden van acuut reuma na tonsillitides veroorzaakt door deze streptococci in de algemene bevolking, zijn geen zekere gegevens bekend. Zelfs is niet met zekerheid bekend hoe vaak dit type streptococci de verwekker is van keelpijnklachten, die tot het inroepen van hulp van de huisarts leiden. Evenmin geldt dit voor de frequentie van otitis media, sinusitis enz. Waarschijnlijk zijn de frequentiecijfers van deze vroege bacteriële complicaties eveneens laag. Bij de onderzoeken van Landsman c.s. in Engeland werd op 43 onbehandelde gevallen in de algemene huispraktijk geen enkel geval van otitis media aangetroffen, noch bij 52 patiënten behandeld met sulfa-preparaten. Bij de onbehandelde gevallen werd geen enkele complicerende sinusitis gevonden; bij de met sulfa-preparaten behandelde gevallen trad deze complicatie tweemaal op.

Het aantal onderzochte patiënten is echter veel te klein om met zekerheid een juiste weerslag van de frequentie te kunnen geven. Het is daarom van zo groot belang bij een uitgebreider materiaal een juistere indruk te krijgen van de frequentie van de geschetste complicaties, omdat pas aan de hand van de daaruit te verkrijgen frequentiecijfers kan worden beoordeeld, of bij dit in de grond goedaardige ziektebeeld het gebruik van geneesmiddelen is veroorloofd, die mogelijk wel een snellere genezing geven, maar waaraan enige bijwerking niet kan worden ontzegd.

Er wordt in dit verband bij zulk een onderzoek gedacht aan de vergelijking van het therapeutisch effect van acetosal (zuiver symptomatische therapie), sulfa-preparaten, dihydroxy-propyl-bismuthaat (Bismutoral) en penicilline (benzathine-penicilline of penicilline-V oraal). In feite had hierbij nog een vijfde groep behoord, namelijk een groep, die geen behandeling dan een psychische kreeg, dat wil zeggen alleen „dummy”-tabletten om de noodzaak van zelfs enige behandeling te kunnen aantonen. Men is er toch alleen bij zulk een groep geheel zeker van, dat men het normale koortsbeloop en klachtenpatroon mag verwachten. De acetosal-groep kan ten

aanzien van de complicaties wel als „dummy”-groep optreden, daar acetosal in het geheel geen anti-bacteriële werking heeft, noch het optreden van acuut reuma of nefritis kan voorkomen.

Men kan zich afvragen of het op het ogenblik nog ethisch verantwoord is bij patiënten met „keelpijn” slechts een symptomatische of eventueel zelfs een placebo-behandeling in te stellen. Hierbij valt het volgende te overwegen. Van de genoemde geneesmiddelen is alleen penicilline met zekerheid in staat de niet-bacteriële complicaties als acuut reuma en ook — hoewel in mindere mate — acute nefritis te voorkomen (Dammelkamp e.a.; Denny en Dingle; Kamberg en Struyvenberg; Miller). Acetosal en sulfa-preparaten missen deze eigenschap geheel (o.a. Catanzaro c.s. 1954; Denny en Dingle; Cromie; Miller). Over de bismuth-preparaten, met name het dihydroxy-propyl-bismuthaat (Bismutoral), is in dit opzicht nog niets bekend.

Indien aan penicilline-therapie geen enkele bijwerking zou zijn verbonden, zou het ongetwijfeld ethisch onverantwoord zijn geen penicilline toe te dienen aan een patiënt met „keelpijn”-klachten, daar zowel acuut reuma als acute nefritis in de grond ernstige ziekten zijn. Het feit echter, dat aan penicilline-therapie wel enige nadelen kunnen kleven, maakt het echter noodzakelijk de voordelen tegen mogelijke nadelen af te wegen. Hierbij wordt niet gedacht aan een resistentiestijging van micro-organismen tegen penicilline, daar deze in de algemene praktijk bij een juiste dosering niet voorkomt, maar wel aan het ontstaan van een overgevoeligheid tegen penicilline bij een aantal patiënten en die — eenmaal gesensibiliseerd — later mogelijk geen penicilline-therapie meer kunnen verdragen. Bij de orale penicilline-therapie ligt dit sensibilisatiecijfer waarschijnlijk tussen 0,5 tot 2 procent van het aantal behandelingen, bij injectie-therapie tussen 2 en 4 procent.

Deze 0,5 tot 4 procent sensibilisatie moet nu worden afgewogen tegen de frequentie van het optreden van acuut reuma of acute nefritis. Hierbij moet deze frequentie worden berekend tegen alle patiënten, die met „keelpijn”-klachten bij de huisarts komen. Bij het ontbreken van bacteriologische diagnostiek is mogelijk bij een deel van de meer ernstige gevallen wel op grond van de klinische verschijnselen de aanwezigheid van een B-haemolytische streptococcus te vermoeden, zodat deze dus het eerst voor een penicilline-therapie in aanmerking zouden kunnen komen. Maar anderzijds is het zeker, dat acuut reuma ook kan voorkomen na zeer licht verlopende gevallen, die klinisch zeker niet als zodanig zijn te diagnostiseren.

Bij een gesloten gemeenschap, zoals militaire kampementen, internaten enz., lijkt de totale frequentie van acuut reuma en acute nefritis gezamenlijk ( $\pm$  5 procent) voldoende hoog te liggen om over het bezwaar van een mogelijke allergisering heen te stappen. Bij de algemene bevolking ontbreekt ons echter, zoals gezegd, elk cijfer over de frequentie van deze complicatie na tonsillitides. Indien dit bijvoor-

beeld slechts 0,1 tot 0,2 procent van alle tonsillitides bedraagt, dan lijkt het zeker discutabel of men 5 tot 40 mensen mag sensibiliseren tegen penicilline om acuut reuma of acute nefritis bij een à twee patiënten te voorkomen.

Men zou de vraag kunnen opwerpen of men dan geen andere antibiotica zou moeten geven, die geen of minder neiging tot allergisering hebben. Het is bekend, dat toediening van de breedspectrum antibiotica en bijvoorbeeld ook van erythromycine bij tonsillitides, veroorzaakt door de B-haemolytische streptococci groep A, een zekere bescherming geeft tegen het ontstaan van acuut reuma. Deze preventie is echter beslist minder effectief — slechts circa 60 procent vermindering tegen ongeveer 95 procent — dan bij penicillinetoediening (Houser e.a., Cantanzaro e.a. 1955). Bovendien kunnen aan de toediening over een voldoende lange periode ook van deze antibiotica bezwaren zijn verbonden. Resistentiestijging van andere micro-organismen bij de patiënt aanwezig, bijvoorbeeld staphylococci lijkt een minder te verwaarlozen mogelijkheid dan bij penicilline-therapie. Diarree en/of misselijkheid kunnen de voortzetting van de therapie tot de benodigde duur van tien dagen verhinderen. De *American Heart Association* noemt ze dan ook alleen als penicilline-therapie door bekende allergie niet mogelijk zou zijn.

Het lijkt daarom medisch-ethisch volkomen verantwoord binnen de algemene bevolking op het ogenblik nog geen penicilline of andere antibiotica dwingend voor patiënten met „keelpijn” voor te schrijven, mits men — zoals bij het voorgestelde onderzoek — anderzijds alles in het werk stelt om een inzicht te krijgen in de factoren, die deze keuze moeten bepalen.

Ten opzichte van de bacteriële complicaties geldt mogelijk hetzelfde. Ook hierbij is bekend, op grond van de ervaringen bij de roodvonkbehandeling verkregen, dat penicilline bij deze streptococcus-infectie de bacteriële complicaties kan verminderen. Bij de patiënten met „keelpijn” in de algemene praktijk is dit echter niet met zekerheid bekend. Verder ontbreekt ons weer een behoorlijk inzicht in de frequentie van deze complicaties bij deze groep patiënten om het voor en tegen van zulk een therapie te kunnen beoordelen.

Het nut van sulfa-therapie bij „keelpijn” is twijfelachtig. Bij de „dubbel-blind” onderzoeken van *MacDonald* c.s. en van *Landsman* c.s. bleek geen enkel statisch verschil in de duur van de koorts, de zwelling van de tonsillen en van de pijn tussen een behandeling met trisulfa-tabletten of tabletten van lactose met hetzelfde uiterlijk. Op deze gronden zou zelfs een sulfa-therapie moeten worden verworpen, omdat, hoewel zeldzaam, bij een sulfa-therapie toch ernstige complicaties, met name onder andere agranulocytosis, kunnen ontstaan. Het aantal onderzochte patiënten was echter niet groot, zodat kleine verschillen er toch wel waren. In deze richting wijst mogelijk, dat de klinische indruk van een „goede genezing” — ook bij een „dubbel blind” beoorde-

ling — statistisch significant ten gunste van de sulfa-preparaten lag. Bij de onderzochte kleine groepen was het aantal gevallen met complicaties veel te gering om op dat punt enig inzicht in een speciaal nut van de sulfa-therapie te kunnen geven. Ook in dit opzicht dus zouden nadere cijfers op grond van een groter materiaal van nut kunnen zijn.

Hoewel van het gebruik van bismuth-preparaten (suppositoria, orale tabletten) in verscheidene publikaties duidelijke klinische successen worden gemeld (o.a. *Silber; Stovin; Maranes*) bestaat er geen enkel goed vergelijkend, volgens de „dubbel blind” methode uitgevoerd, onderzoek bij een vergelijkbare patiëntengroep met een „dummy”-behandeling of met bijvoorbeeld sulfa-therapie. Juist het „dubbel blind” onderzoek tussen sulfa-therapie en de therapie met lactose-tabletten heeft weer duidelijk aangegeven, hoe voorzichtig men moet zijn bij de beoordeling van therapieresultaten, indien men geen gelijkwaardige controlegroep inschakelt. Laten wij niet vergeten, dat bij vele gevallen van tonsillitis de temperatuur ook zonder enige therapie binnen een etmaal tot normaal daalt en de pijn volledig verdwijnt. Aan de andere kant moet men niet vergeten, dat de bismuth-preparaten bij de lues-behandeling hebben bewezen een duidelijke antibacteriële werking te bezitten, zodat een direct causale werking zeker mogelijk lijkt. In hoeverre zulk een antibacteriële werking van dit preparaat ook de complicaties van acuut reuma of acute nefritis zou kunnen voorkomen, is nog in het geheel niet bekend. De bijwerkingen van het orale bismuth-preparaat lijken voorlopig gering (*Wheeler* e.a.; *Nomland* e.a.). Ook ten aanzien van het nut van de toediening van bismuth-preparaten lijkt dus nog zeker verder onderzoek wenselijk om de plaats van deze therapie in het gehele beeld nader te bepalen. De acetosal-groep dient — zoals vermeld — in zekere zin als controle-groep, daar deze therapie zeker zuiver als een symptomatische moet worden gezien. Bezwaren lijken aan deze behandeling nauwelijks verbonden, al zal men de acetosal niet gaarne geven aan patiënten, die naast hun keelklachten aan een ulcus ventriculi, ulcus duodeni of hyperaciditeit lijden.

Een groep te behandelen met een „dummy”-tablet, bijvoorbeeld lactose-tabletten, zou eigenlijk op grond van de bovengenoemde resultaten van de Engelse onderzoekers alleszins verantwoord lijken. Bij alle behandelingswijzen wordt toch de mogelijkheid opengelaten bij het ontstaan van complicaties over te gaan op een therapie, die men uit hoofde van deze complicaties wenselijk acht. Wel zal men echter moeten beseffen, dat men deze „switch” naar een ander medicament slechts bij strikte noodzaak mag doen. Bij veel „switches” naar bijvoorbeeld penicilline-behandeling, zouden in de groepen, niet behandeld met penicilline, eigenlijk alleen de lichte gevallen overblijven, terwijl in de penicilline-groep zowel de lichte als de zwaardere gevallen aanwezig zouden blijven. Hierdoor zouden de therapie-groepen onderling niet vergelijkbaar blij-

ven. Zulk een terughoudendheid in het overgrijpen op een andere medicatie, wanneer zich geen complicaties ontwikkelen, lijkt weer volkomen gemotiveerd op grond van de reeds genoemde „gunstige” resultaten van de behandeling met lactose-tabletten van de bovengenoemde Engelse onderzoekers, maar bovendien ook door de zeer geringe frequentie, die ten aanzien van deze complicaties door deze Engelse onderzoekers werden waargenomen.

American Heart Association (1960) *Circulation* 21, 151.  
 Catanzaro, F. J., C. A. Stetson, A. J. Morris, R. Chamovitz, C. H. Rammelkamp, B. L. Stolzer en W. D. Perry (1954) *Am. J. Med.* 17, 749.  
 Catanzaro, F. J., L. Brock, R. Chamovitz, W. D. Perry, A. C. Siegel, C. A. Stetson, C. H. Rammelkamp, H. B. Houser, B. L. Stolzer, L. W. Wannamaker en E. O. Hahn (1955) *Am. Int. Med.* 42, 345.  
 Cromie, B. W. (1958) *Brit. med. J.* I, 339.

Denny, F. W., J. H. Dingle (1958) *J.A.M.A.* 166, 1595.  
 Houser, H. B., G. C. Eckhardt, E. O. Hahn, F. W. Denny, L. W. Wannamaker en C. H. Rammelkamp (1953) *Pediatrics* 12, 593.  
 Kamberg, J. A. M. en A. Struyvenberg (1959) *Ned. Mil. Gen. T.* 12, 57.  
 Landsman, J. B., N. R. Grist, R. Black, D. McFarlane, W. Blair en T. Anderson (1951) *Brit. med. J.* I, 326.  
 MacDonald, T. C. en I. H. Watson (1951) *Brit. med. J.* I, 323.  
 Maranes, F. (1958) *Gac. Med. Espan.* nr. 376.  
 Miller, J. H. (1959) *New Engl. J. Med.* 260, 220.  
 Nomland, R., L. M. Wheeler, R. G. Carney, R. A. Knever en E. G. Gross (1944) *Am. J. Syph. Gon. Ven. Dis.* 28, 68.  
 Rammelkamp, C. H., L. W. Wannamaker en F. W. Denny (1952) *Bull. New York Acad. Med.* 28, 321.  
 Silber, S. (1943) *J. Ped.* 23, 59.  
 Stovin, J. S. (1944) *Arch. of Otolaryng.* 39, 259.  
 Wheeler, L. M., R. A. Knever, E. G. Gross en R. Nomland (1944) *J. Am. Pharm. Assoc.* 33, 156.

## SPOEDEISENDE GEVALLEN IN DE ALGEMENE PRAKTIJK (19c)

### *Apoplexia cerebri* (3)\*

DOOR DR H. VERBIEST TE UTRECHT

De klinische verschijnselen, die gepaard gaan met een afsluiting van hersenvaten door trombose of embolie, worden door verschillende factoren bepaald.

- I De lengte van het gebied van afsluiting. Hoe groter de lengte van het geoblitereerde gedeelte van het bloedvat is, des te geringer wordt de kans op compensatie door middel van collaterale circulatie.
- II De snelheid, waarmede de afsluiting zich ontwikkelt, is van grote betekenis, aangezien de collaterale circulatie tijd nodig heeft om tot maximale ontplooiing te komen.
- III Zoals we reeds eerder vermeldden, is er een sterke individuele variatie in de collaterale circulatie. Tönnis en Schiefer beschrijven bijvoorbeeld een geval, waarbij complete afsluiting van een a. cerebri media geen verschijnselen gaf. Het angiogram toonde de aanwezigheid van krachtig ontwikkelde meningeale anastomoses vanuit de a. cerebri anterior naar het vaatgebied van de a. cerebri media. Bij vaataandoeningen kunnen de anastomoses zelf uiteraard worden aangetast.

Behalve deze factoren, die zowel voor embolie en trombose gelden, kan het beloop van elk dezer beide processen door speciale factoren worden beïnvloed. De aard van het embolisch materiaal heeft bijvoorbeeld zulk een bijzondere invloed. Zoals bekend is onderscheidt men septische, bloedstolsel-, lucht-

en vetemboli. Vet- en luchtemboli geven als regel een meer diffuse cerebrale beschadiging. De kans op dodelijke afloop is bij vetembolie veel groter dan bij luchtembolie. De septische en bloedstolselemboli leiden tot haardvormige afwijkingen, die vooral in het gebied van de a. cerebri media worden aangetroffen. De septische emboli geven het beeld van de haardencefalitis.

Trombose van hersenvaten wordt dikwijls, echter zeker niet altijd, voorafgegaan door prodromale verschijnselen: neurasthene beelden, deterioratie van de persoonlijkheid, slaapstoornissen, hoofdpijn, oorzaken, duizelingen en voorbijgaande neurologische haardverschijnselen. Dergelijke cerebrale prodromen ontbreken als regel bij de embolie, hoewel daarentegen bij een belangrijk gedeelte der patiënten de interne afwijkingen, die de embolie veroorzaken, aan de geneesheer bekend kunnen zijn.

De meest voorkomende bron van hersenembolieën vormen bepaalde hartaandoeningen en wel boezemfibrilleren, waarbij zich losse in het bloed zwevende stolsels of vaste trombi kunnen vormen; verder coronair trombose, waarbij murale thrombi in het hart kunnen ontstaan en de subacute bacteriële endocarditis. Zoals bekend kan worden verondersteld, wordt boezemfibrilleren aangetroffen bij reumatische klepgebreken — vooral de mitraalstenose — doch ook bij andere aandoeningen zoals hypertensie, degeneratieve aandoeningen van de hartspier en de coronairvaten en hyperthyreoïdie. De emboli, die hierbij loslaten, zijn meestal vrij groot en sluiten grote hersenvaten af, zoals de a. cerebri media. Het gevaar van verslepen van deze trombi is groot, als

\* (1960) huisarts en wetenschap 3, 340 en 378.