

Het antimicrobiële beleid bij acute otitis media

PROF. DR. M. F. MICHEL* EN C. E. BOS**

Het nut van antibiotica bij de behandeling van acute otitis media is herhaaldelijk door middel van trials onderzocht. Dit bracht *Stickler* (1973) er toe om naar aanleiding van de zoveelste therapie-trial (*Bass en anderen* 1973) te stellen dat penicilline als het middel van de eerste keuze voor de behandeling van acute otitis moet worden beschouwd. Hij voegde er aan toe niet te kunnen inzien waarom op dit punt nog meer trials zouden moeten worden uitgevoerd. Deze uitspraken van *Stickler* (1973) duiden op zekerheid. Voortzetting van vergelijkend geneesmiddelenonderzoek door anderen (*Howard en anderen*) zou erop kunnen wijzen dat sommigen deze zekerheid niet deelden. Vandaar dat in het onderstaande de vraag naar de noodzaak van antimicrobiële therapie en naar het eventuele middel van de eerste keuze bij de behandeling van acute otitis media kritisch zal worden onderzocht.

Tevens zal worden getracht de plaats van de myringotomie in het geheel van de behandeling te bepalen.

Bacteriële verwekkers

Als antibiotica geïndiceerd zijn bij de behandeling van otitis media, dan zal de keuze van het middel voornamelijk worden bepaald door de aard van de verwekker. Bacteriologisch onderzoek bij otitiden is vele malen verricht. Betrouwbare uitkomsten kunnen alleen worden verkregen als het trommelvlies en de uitwendige gehoorgang voorafgaand aan de punctie van

het middenoor worden gedesinfecteerd. *Tabel 1* geeft de procentuele verdeling weer van de verwekkers die door verscheidene onderzoekers over een periode van meer dan dertig jaar werden geïsoleerd. Het blijkt duidelijk dat *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae* op enige afstand gevolgd door hemolytische streptokokken de belangrijkste verwekkers zijn van acute otitis media.

De cijfers in *tabel 1* bevatten ook reeds een aanduiding dat *H. influenzae* op de kinderleeftijd vaker worden geïsoleerd dan bij volwassenen. Bij splitsing van de

uitkomsten in enkele leeftijdsklassen bij kinderen (*Nielsen*) blijkt *H. influenzae* na het vierde levensjaar sterk in betekenis af te nemen (*tabel 2*). Dit verschijnsel is ook door anderen waargenomen (*Feingold*). *Pneumokokken*, *H. influenzae* en hemolytische streptokokken zijn met name bij het kind regelmatige bewoners van de neuskeelholte. Aangenomen wordt dat zij bij otitis het middenoor bereiken via de buis van Eustachius. Als gevolg van perforaties van de trommelvliezen bij recidiverende en chronische otitiden gaan de bacteriën van de uitwendige gehoorgang een steeds grotere rol spelen als verwekkers van de ontsteking.

Uit het werk van *Derks en anderen* blijkt dat bij recidiverende en chronische otitiden stafylokokken respectievelijk een restflora (waaronder gram-negatieve staven) de rol van de oorspronkelijke verwekkers geheel hebben overgenomen. In een recente studie (*Tetzlaff en anderen*) wordt erop gewezen dat bij pasgeborenen in de eerste vijf weken nogal eens coliformen worden gekweekt uit bij paracentese verkregen materiaal. Mogelijk speelt het terugvloeien van de melk in het middenoor een rol bij het ontstaan van deze vorm van otitis. Gezien de rol die coliforme bacteriën bij andere pathologie op deze leeftijd spelen, komt deze waarneming niet geheel onverwacht.

Antibiotica bij acute otitis wenselijk?

In de eerste jaren na invoering van antibiotica is van verschillende zijden geopperd dat deze middelen wel eens vertragend zouden kunnen werken op de resorptie en de afvoer van de ontstekings-

* Bacterioloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Dijkzigt en Sophia Kinderziekenhuis.

** Keel-, neus- en oors, Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis.

Haynes, R. B. In: D. L. Sackett en R. B. Haynes: Compliance with Therapeutic Regimes. John Hopkins University Press, Baltimore/London, 1976.

Jenkins, C. D. (1976) *New Engl. J. Med.* 294, 987.

Kannel, W. B. (1975) *Angiology*, 26, 1.

Kelman, S. (1975) *Int. J. Hlth. Serv.* (Vol. 5) 4, 625

Lamberts, H. (1975) huisarts en weten-

schap 18, 492.

Pickering, G. Hypertension, causes, consequences and management. Churchill Livingstone, Edinburgh/London/New York, 1974.

Singer, R. B. (1975) *J. chron. Dis.* - 28, 125.

South East Londen screening study group (1977) *Int. J. Epidem.* 6, 357.

Veterans Administration Cooperative

Study Group on Antihypertensive Agents (1967) *J. Amer. med. Ass.* 202, 1028; (1970) *Ibidem* 213, 1143; (1972) *Circulation* 45, 991.

Weel, C. van (1977) huisarts en wetenschap 20, 2.

Zola, I. K. In: J. B. Stolte, C. Ph. Vogel en J. Grijsen (redactie): Veranderende Gezondheidszorg. Katholieke Hogeschool, Tilburg, 1977.

Tabel 1. Bij acute otitis media gekweekte micro-organismen.

| Auteur | Jaar | Aantal patiënten | Leeftijd | Percentage van totaal | | | |
|-------------------------|------|------------------|----------|-----------------------|-----|----|-------------------|
| | | | | Pn | HSC | HI | Steriel of andere |
| Nielsen | 1945 | 811 | alle | 48 | 26 | 16 | 10 |
| Lahikainen | 1953 | 734 | ? | 38 | 24 | 15 | 23 |
| Van Dishoeck en anderen | 1959 | 306 | kind | 55 | 9 | 34 | 2 |
| Grönroos | 1964 | 563 | alle | 31 | 13 | 18 | 38 |
| Howard | 1976 | 383 | kind | 34 | 3 | 24 | 39 |

Pn Pneumokokken HSC hemolytische streptokokken HI Haemophilus influenzae.

Tabel 2. Bij acute otitis media gekweekte micro-organismen, verdeeld naar enkele leeftijdsklassen bij kinderen.

| Auteur | Jaar | Aantal patiënten | Leeftijd | Percentage van totaal | | | |
|---------|------|------------------|----------|-----------------------|-----|----|-------------------|
| | | | | Pn | HSC | HI | Steriel of andere |
| Nielsen | 1945 | 811 | alle | 48 | 26 | 16 | 10 |
| | | 171 | 0-1 | 59 | 6 | 19 | 16 |
| | | 435 | 1-4 | 43 | 25 | 22 | 10 |
| | | 205 | > 5 | 47 | 46 | 1 | 6 |

Pn Pneumokokken HSC hemolytische streptokokken HI Haemophilus influenzae

Tabel 3. Gemiddelde duur van de afscheiding uit het oor en het voorkomen van complicaties bij conservatief beleid of verschillende vormen van antimicrobiële therapie van acute otitis media (Rudberg).

| Behandelingsgroep | Aantal gevallen | Gemiddelde duur van de ziekte tijdens behandeling | Complicaties | |
|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|--------------|------------|
| | | | Aantal | Percentage |
| Conservatief | 254 | 7.7 ± 0.51 | 60 | 23.6 |
| Sulfonamide | 267 | 5.0 ± 0.25 | 57 | 21.3 |
| Penicilline oraal | 333 | 4.2 ± 0.18 | 34 | 10.3 |
| Penicilline intramusculair | 275 | 4.1 ± 0.17 | 21 | 7.6 |
| Penicilline oraal + sulfonamide | 236 | 3.9 ± 0.16 | 25 | 10.6 |

producten uit het middenoor. De vraag of men antibiotica moet geven bij acute otitis media kan alleen worden beantwoord via een dubbelblind onderzoek waarbij een of meer geneesmiddelen worden vergeleken met een placebo. Dergelijke trials zijn nooit verricht. Wel beschikken wij over de verslagen van een viertal conventionele trials (Rudberg; Halsted en anderen; Laxdal en anderen; en Howie en anderen 1972), waarin een onbehandelde groep was opgenomen.

Rudberg onderzocht bij 1365 gevallen van acute otitis media de invloed van de behandeling op de duur van afscheiding uit het oor en op het voorkomen van complicaties. Hij vergeleek deze resultaten bij de volgende vijf groepen: patiënten zonder antibiotica, patiënten die sulfonamide oraal, penicilline oraal, penicilline intramusculair of penicilline en sulfonamide oraal kregen. Onder complicaties verstond hij vertraagde genezing, mastoiditis of aanvankelijke verbetering gevolgd door verslechtering.

Tabel 3 geeft de resultaten weer die door Rudberg werden verkregen. Hieruit kon het volgende worden afgeleid. Wat het

aantal dagen betrof nodig om de pusafvoer tot staan te brengen, bleek de duur in elk van de vier behandelingsgroepen significant verkort te zijn in vergelijking met de onbehandelde groep. Wat de complicaties betreft bleek dat deze bij de onbehandelde groep en de patiënten die sulfonamiden gebruikten vaker voorkomen dan in de drie overige groepen. Deze verschillen waren significant. De verschillen binnen de penicilline gebruikende groepen waren niet significant. Deze uitkomsten wettigen de uitspraak dat antibiotica onder bepaalde voorwaarden het verloop van acute otitis media gunstig kunnen beïnvloeden.

De studies van Laxdal en anderen en Howie en anderen (1972) gaven dezelfde uitkomst. Halsted constateerde daarentegen geen verschil ten nadele van de placebo-groep. Het kleine aantal patiënten in laatstgenoemde studie vermag waarschijnlijk de conclusie van de drie andere studies niet aan te tasten, namelijk dat antimicrobiële middelen onder bepaalde voorwaarden het verloop van acute otitis media gunstig beïnvloeden.

Werkzaamheid antimicrobiële middelen

De werkzaamheid van verschillende antibiotica en chemotherapeutica bij acute otitis media is veelvuldig onderzocht door middel van vergelijkend geneesmiddelenonderzoek. In tabel 4 is een aantal gegevens over deze onderzoeken bijeengebracht en wordt het middel genoemd dat in de afzonderlijke trials het meest werkzaam is gebleken.

Opvallend is dat het aanbevolen middel in de loop der jaren wisselt. Sulfonamiden alleen worden in geen van de gevallen aanbevolen. Penicilline komt in de oudere studies herhaaldelijk als het beste middel te voorschijn. Bij penicilline-overgevoeligheid zou men mogen uitwijken naar erythromycine of tetracycline. Wat dit laatste advies betreft, wordt hier nog eens erop gewezen dat toediening van tetracycline aan kinderen beneden zeven jaar beter kan worden vermeden op grond van schadelijke bijwerkingen van dit middel op het gebit in aanleg. Uit tabel 4 blijkt tenslotte dat ampicilline na 1967 regelmatig als het beste middel wordt aanbevolen. De wisselende conclusies die door verschillende auteurs werden verkregen hangen ongetwijfeld gedeeltelijk samen met het geleidelijk beschikbaar komen van nieuwe middelen. Bij bestudering van de opzet van de in tabel 4 genoemde trials blijkt echter ook dat op twee uitzonderingen na geen van de studies geheel voldoet

Tabel 4. Antimicrobiële middelen die bij verschillende vergelijkende geneesmiddelenonderzoeken bij patiënten met acute otitis media het meest werkzaam zijn bevonden.

| Auteur | Jaar | Meest werkzaam |
|----------|------|----------------------------------------------------------------------------|
| Rudberg | 1954 | penicilline |
| Schmidt | 1958 | penicilline, tetracycline |
| Stickler | 1964 | tetracycline |
| Stickler | 1967 | penicilline + sulfonamide |
| Bass | 1967 | ampicilline |
| Lenoski | 1968 | erythromycine |
| Howie | 1969 | ampicilline |
| Nilson | 1969 | ampicilline* |
| Laxdal | 1970 | ampicilline |
| Howie | 1972 | ampicilline of erythromycine** ampicilline of erythromycine + trisulfa* |
| Bass | 1973 | geen voorkeur*** |
| Howard | 1976 | amoxycilline** amoxycilline, erythromycine + trisulfa* |

* als de verwekker H. influenzae is

** als de verwekker de pneumokok is

*** vergeleken werden penicilline V, penicilline V + sulfisoxazol, erythromycine en ampicilline

aan de eisen die men aan dergelijke onderzoeken zou willen stellen. Deze eisen luiden dat de trial dubbelblind moet worden uitgevoerd en dat de verwekkers van de otitiden bekend moeten zijn, zodat de uitkomsten per bacteriesoort kunnen worden bewerkt. De trials die wel aan beide eisen voldeden werden uitgevoerd door *Nilson* en door *Howard* en worden daarom hier nader bekeken.

In de studie van *Nilson* werden de werkzaamheid van penicilline V, penicilline V plus sulfonamide en van ampicilline met elkaar vergeleken. Na het stellen van de diagnose otitis werd steeds paracentese verricht. Het effect van de therapie werd na tien tot twaalf dagen beoordeeld. Uit de resultaten bleek dat penicilline V + sulfonamide of ampicilline significant beter werkten dan penicilline V bij door H. influenzae veroorzaakte otitis, doch niet door andere verwekkers. *Stickler* (1973) verwierp de uitkomsten van *Nilson* op grond van de geringe omvang van de patiëntengroepen. Bedenklijk is ook dat uit bloedspiegelbepalingen kon worden opgemaakt, dat slechts 70 procent, van de patiënten uit de *Haemophilus*-groep het verstrekte middel inderdaad had ingenomen.

In de studie van *Howard* worden vier groepen patiënten behandeld met een van de volgende middelen, ampicilline, penicilline, erythromycine of erythromycine plus sulfonamide. Ook in deze studie vormde paracentese een vast onderdeel van de behandeling. Het resultaat van de behandeling werd op de tiende dag beoordeeld. Als conclusie wordt vermeld dat met amoxycilline zowel bij door pneumokokken als door H. influenzae veroorzaakte otitis het hoogste genezingspercentage werd bereikt. Deze conclusie kon echter niet statistisch worden onderbouwd.

Myringotomie (paracentese)

Heeft de paracentese naast de antimicrobiële therapie nog een plaats bij de behandeling van de acute otitis media?

Ter beantwoording van deze vraag dienen wij een onderscheid te maken tussen de vroege en de late paracentese.

Vroege paracentese

In de door ons geraadpleegde literatuur hebben wij geen onderzoek gevonden over de invloed op het verloop van de acute otitis media door paracentese zonder meer. Zowel *Roddey* als *Bergholtz* vonden dat de toepassing van paracentese naast de antimicrobiële therapie in het acute stadium van de otitis media geen of (*Lorentzen*) zelfs een ietwat ongunstige invloed had op de duur van de ontsteking.

Op de duur van de pijnklachten vond *Roddey* wel een gunstig effect van de paracentese.

De voornaamste indicatie voor de ingreep is ons inziens gelegen in de aanwezigheid van ernstige infecties (*Bluestone*), zich onder andere uitend in hoge koorts en voedingsstoornissen. *Tetzlaff* vond bij jonge zuigelingen in 51 procent van de gevallen bijkomende infecties, zoals pneumonie en meningitis; bij oudere kinderen zijn deze combinaties minder frequent, doch in aantal niet te verwaarlozen. Het is onze ervaring dat myringotomie bij deze patiënten een zeer gunstige invloed op de algemene toestand kan hebben. Het kweken van het verkregen exsudaat kan ons tevens op het spoor brengen van een ongebruikelijk flora, zoals de in de tweede paragraaf genoemde coliformen en daardoor te komen tot een verantwoorde keuze van het te gebruiken antibioticum.

Late paracentese

Alle geraadpleegde auteurs vinden patiënten met acute otitis media, die niet genezen na het instellen van een adequate antimicrobiële therapie, de zogenaamde restgroep. Deze restgroep omvat in de verschillende studies 5 tot 10 procent van de patiënten (*Halsted*). In deze gevallen dient een paracentese te worden verricht, gecombineerd met het plaatsen van een trommelvliesbuisje (*Bluestone*), teneinde de afvoer van het stagnerende secreet te bevorderen en de slijmvliezen van het middenoor, de tuba Eustachii en het mastoïd tot rust te brengen. Een herhaling van de gerichte antimicrobiële kuur lijkt ons daarbij zinvol, evenals behandeling van eventuele ontstekingen van de neus en zijn bijholten.

Eveneens bij 5 tot 10 procent van de patiënten vonden zowel *Olmsted* als *Lorentzen* dat na otitis media een steriel exsudaat in het middenoor achterbleef c.q. zich ontwikkelde. De gevolgen van deze zogenaamde secretorische otitis media, tubaircatarre of „glue ear” zijn gehoorstoornissen en het optreden van recidieven van de middenoorontsteking. Indien het exsudaat na enige maanden niet is verdwenen, dienen wij eveneens over te gaan tot myringotomie en het plaatsen van een trommelvliesbuisje. Op deze wijze kunnen wij een herhaling van de otitis media voorkomen. Sinds de toepassing van het trommelvliesbuisje bij de gevolgtostanden van acute otitis media, is het aantal mastoïdectomieën in onze kliniek drastisch gedaald.

Elk recidief is echter niet het gevolg van „glue ear”. Het aantal recidieven van otitis media loopt in de tientallen procenten (*Halsted*) van het aantal patiënten dat

een eerste aanval heeft doorgemaakt. De toestand van de neus en zijn bijholten dient nauwlettend te worden gevolgd, omdat hierin de voornaamste bron van beide aandoeningen is gelegen.

Beschouwing en aanbeveling over het antimicrobiële beleid

Het is enigszins verrassend te moeten vaststellen dat ruim dertig jaar na de invoering van penicilline nog steeds geen wetenschappelijk gefundeerd advies kan worden gegeven betreffende het middel van de eerste keuze bij de behandeling van acute otitis media. De in de inleiding geciteerde vraag van *Stickler* naar de wenselijkheid van de uitvoering van nog meer trials over dit onderwerp dient dan ook strikt genomen bevestigend te moeten worden beantwoord.

Intussen beschikken wij over voldoende bijkomende gegevens om toch tot een verantwoord advies te komen en amoxycilline (*tabel 5*) op dit ogenblik als het middel van de eerste keuze aan te bevelen. Dit advies steunt op overwegingen als de gevoeligheid van de voornaamste verwekkers van acute otitis voor dit middel, de verwachting dat bij normale dosering in het middenoor werkzame spiegels kunnen worden bereikt en de regelmaat waarmee ampicilline bij open trials als het beste middel te voorschijn is gekomen. De goede resorptie van amoxycilline uit de darm (*Michel* en *anderen*) vormt de reden aan dit middel boven ampicilline de voorkeur te geven. Recente waarnemingen betreffende beperkte resistentievorming bij pneumokokken en H. influenzae tegen penicillines mag echter op deze plaats niet onvermeld blijven.

Bij overgevoeligheid voor penicilline is amoxycilline niet bruikbaar. *Cooper* en *anderen* vergeleken de werking van amoxycilline en cotrimoxazol (trimetho-

Tabel 5. Dosering van antimicrobiële middelen bij de behandeling van acute otitis media. De normale behandelingsduur bedraagt zeven dagen.

| Amoxycilline | Dosering |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Kleine kinderen | 30 mg/kg/24 uur in drie doses |
| 7-12 jaar | 3 x 250 mg |
| > 12 jaar | 3 x 375 mg |
| Cotrimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim) | |
| Kleine kinderen | 30 mg s + 6 mg t/kg/24 uur in twee doses |
| 7-12 jaar | 1 tablet (400 s + 80 t) tweemaal daags |
| > 12 jaar | 2 tabletten (400 s + 80 t) tweemaal daags |

prim plus sulfamethoxazol) in een open trial bij twee groepen van veertig kinderen met acute otitis. In beide groepen genazen 39 kinderen voorspoedig. Gevoegd bij het antimicrobieel spectrum en de overige eigenschappen van dit middel wettigt de uitkomst van deze trial cotrimoxazol als het middel van de tweede keuze bij de behandeling van acute otitis media aan te wijzen. De dosering staat aangegeven in tabel 5. Bij kinderen beneden de leeftijd van zes weken gebruike men het middel liever niet.

Samenvatting. Als onderdeel van een rationele behandeling van acute otitis media dienen met betrekking tot antibiotica twee vragen te worden beantwoord: is toediening wenselijk en zo ja, welk middel verdient dan de voorkeur. Uit de literatuur blijkt dat de eerste vraag bevestigend moet worden beantwoord. De duur van de afscheiding uit het oor wordt er door verkort en het aantal complicaties verkleind. Uit vergelijkend geneesmiddelenonderzoek zijn telkens weer andere antibiotica als de meest werkzame naar voren gekomen. Argumenten worden opgesomd om te staven waarom op dit ogenblik amoxicilline als het middel van de eerste keuze wordt aanbevolen. Bij overgevoeligheid voor penicilline is de toepassing van trimethoprim plus sulfamethoxazol geïndiceerd.

Tenslotte wordt de indicatie van vroege of late paracentese als onderdeel van de behandeling besproken. Gewezen wordt op de betekenis van de late paracentese van patiënten die bij de eerste aanval onvoldoende op antimicrobiële therapie hebben gereageerd.

Summary. As part of a rational therapy of acute otitis media two questions have to be answered in relation to the use of antibiotics: is their application required and if so which antibiotic should be considered as drug of choice. Regarding the first

question it appears from several reports that when antibiotics are used the mean duration of the aural discharge is shortened and the incidence of irregularities in the course of the infection are lowered. Many clinical trials have been conducted in search of the most effective antimicrobial agent. Reasons are given why amoxycillin has to be considered as the drug of choice for treatment of acute otitis media. In case of hypersensitivity to penicillin trimethoprim and sulfamethoxazol should be used instead. Finally the reasons for the early or late paracentesis as part of the treatment are discussed. In particular the significance of late paracentesis for patients reacting insufficiently to the first course of antimicrobial therapy is stressed.

- Bass, J. W., S. H. Cohen, J. D. Corless & P. Mamunes. (1967) *J. Amer. med. Ass.* 202, 697.
- Bass, J. W., T. M. Cashman, A. L. Frostad, R. M. Yamaoka, R. A. Schooler & E. P. Dierdorff. (1973) *Amer. J. Dis. Child.* 125, 397.
- Bergholtz, L., H. Hallander & R. Rudberg. (1973) *Scand. J. Infect. Dis.* 5, 203.
- Bluestone, C. D. & P. A. Shurin. (1974) *Pediat. Clin. N Amer.* 21, 379.
- Cooper, J., J. S. Inman & A. F. Dawson. (1976) *Practitioner* 217, 804.
- Derks, A. C. W. & R. Voorhorst. (1959) *Ned. T. Geneesk.* 103, nummer 3.
- Dishoeck van, H. A. E., A. C. W. Derks & R. Voorhorst. (1959) *Acta otolaryng.* (Stockh.) 50, 250.
- Feingold, M., J. O. Klein, G. E. Haslam jr., J. G. Tilles, M. Finland & S. S. Gellis. (1966) *Amer. J. Dis. Child.* 111, 361.
- Grönroos, J. A., A. E. Kortekangas, L. Ojula & M. Vuori. (1964) *Acta oto-laryng.* (Stockh.) 58, 149.
- Halsted, C., M. L. Lepow, N. Balassanian, J. Emmerich & E. Wolinsky. (1968) *Amer. J. Dis. Child.* 115, 542.
- Howard, J. E., J. D. Nelson, J. Clahsen

- & L. H. Jackson. (1976) *Amer. J. Dis. Child.* 130, 965.
- Howie, V. M. & J. H. Ploussard. (1969) *Pediatrics* 44, 940.
- Howie, V. M. & J. H. Ploussard. (1972) *Clin. Pediatr.* 11, 205.
- Lahikainen, E. A. (1953) *Acta oto-laryng. suppl.* 107, 1.
- Laxdal, O. E., J. Merida & R. H. T. Jones. (1970) *Canad. med. Ass. J.* 102, 263.
- Lenoski, E. F., W. A. Wingert & P. F. Wehrle. (1968) *Curr. ther. Res.* 10, 631.
- Lorentzen, P. & P. Haugsten. (1977) *J. Laryng.* 91, 331.
- Michel, M. F. & O. Driessen. (1974) *Ned. T. Geneesk.* 118, 1508.
- Nielsen, J. C. *Studies on the aetiology of acute otitis media.* Ejnar Munksgaard Forlag, Copenhagen, 1945.
- Nilson, B. W., R. L. Poland, R. S. Thompson, D. Morehead, A. Baghdassarian & D. H. Carver. (1969) *Pediatrics*, 43, 351.
- Olmsted, R. W., M. C. Alvarez, J. D. Moroney & M. Eversden. (1964) *J. Pediat.* 65, 252.
- Roddey jr. O. F., R. Earle jr. & R. Haggerty. (1966) *J. Amer. med. Ass.* 197, 127.
- Rudberg, R. D. (1954) *Acta oto-laryng. suppl.* 113.
- Schmidt, M. R. (1958) *Acta oto-laryng. suppl.* 140, 221.
- Stickler, G. B. & J. B. McBean. (1964) *J. Amer. med. Ass.* 187, 85.
- Stickler, G. B., M. M. Rubenstein, J. B. McBean, L. D. Hedgecock, J. A. Hugstad & T. Griffing. (1967) *Amer. J. Dis. Child.* 114, 123.
- Stickler, G. B. (1973) *Amer. J. Dis. Child.* 125, 403.
- Tetzlaff, T. R., C. Ashworth & J. D. Nelson. (1977) *Pediatrics* 59, 827.

Adres eerstgenoemde auteur: Afdeling Bacteriologie Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Dr Molewaterplein 40, Rotterdam.