

Acute infecties van de bovenste luchtwegen

PROF. DR. F. J. A. HUYGEN EN
PROF. DR. H. G. M. VAN DER VELDEN

Aandoeningen van de bovenste luchtwegen nemen een zeer belangrijke plaats in bij het werk van de huisarts; ongeveer 25 procent van alle nieuw aangeboden aandoeningen behoort tot deze categorie (tabel 1). Het gaat hierbij in de regel om acute infecties. In dit artikel wordt een schets gegeven van de meest gangbare ziektebeelden op dit gebied. Daarbij wordt vooral aandacht besteed aan de epidemiologische en diagnostische aspecten die voor de huisarts van belang zijn, en blijft de bespreking van etiologie en therapie beperkt tot enkele grote lijnen. Een bijdrage uit het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut.

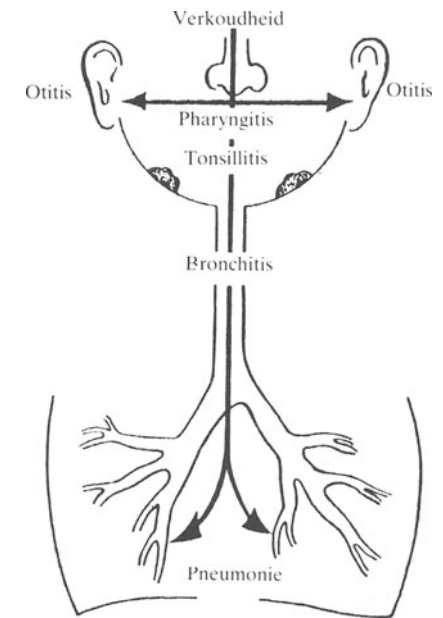
Epidemiologie

De huisarts wordt dagelijks geconfronteerd met allerlei klachten en symptomen die zich in bepaalde combinaties laten benoemen als syndromen, of herkend worden als min of meer vaststaande ziektebeelden. Deze klachten en symptomen zijn in tabel 2 gerangschikt en gereduceerd tot een achttal veel voorkomende syndromen; dergelijke „syndroom-diagnosen” kan men aantreffen op de patiëntenkaarten van iedere huisarts.

In leerboeken en tijdschriften worden deze ziektebeelden in de regel behandeld als afzonderlijke aandoeningen; daarbij wordt het onderlinge verband meestal niet besproken of hooguit vaag aangeduid. Dit brengt ons op het terrein van de epidemiologie. In tabel 3 zijn de verschillende epidemiologische aspecten van de syndroomclassificatie van tabel 2 schematisch gerangschikt. Het is onze bedoeling met deze schema's, die wij gebruiken bij het onderwijs aan studenten, enige ordening aan te brengen in de grote hoeveelheid ziektebeelden op het terrein van de acute luchtweginfecties. Men kan zich echter afvragen of met deze wat detaillistische benadering, waarbij min of meer arbitraire keuzen worden gemaakt, genoeg verhelderende aanknopingspunten worden gegeven voor het praktisch handelen van de huisarts.

Miller *et al.* hebben op grond van een zeer uitvoerige longitudinale studie, waarbij kinderen uit 1000 gezinnen vijf-

ten jaar lang nauwkeurig werden gevolgd, een klinisch-epidemiologische classificatie van luchtweginfecties opgesteld, gebaseerd op het natuurlijke beloop van deze aandoeningen. Zij kwamen daarbij tot een onderscheid in „verticale” (descenderende) en „horizontale” infecties (figuur 1). Dit schema lijkt een etiologisch en therapeutisch houvast te geven, wanneer bedacht wordt dat bij de „horizontale” infecties bacteriën een belangrijke rol kunnen spelen, terwijl de „verticale” infecties in de regel primair viraal van oorsprong zijn. De ontwerpers van dit schema hebben deze interpretatie echter geenszins bedoeld. In hun oorspronkelijke publicatie wijzen zij er juist op dat bij de overgrote meerderheid van beide soorten



Figuur 1. „Horizontale” en „verticale” luchtweginfecties.

luchtweginfecties bij kinderen de oorzaak niet kan worden vastgesteld, ondanks hierop gericht onderzoek.

Tegen de classificatie van Miller *et al.* is als bezwaar in te brengen dat gesuggereerd wordt dat otitis media acuta een gevolg is van faryngitis c.q. tonsillitis, terwijl dit in werkelijkheid slechts zelden het geval is. Aan otitis media gaat bijna altijd een (neus)verkooidheid vooraf, zoals onder meer aangetoond werd door het onderzoek van Roelink. Met een andere interpretatie kan het schema van Miller *et al.* niettemin een zeker houvast geven voor een globaal klinisch-epidemiologisch denken. Wij zouden dit als volgt willen formuleren: Luchtweginfecties zijn in de overgrote

Tabel 1. Nieuwe aandoeningen naar diagnoserubriek. Percentages van het totaal aantal aandoeningen.

Rubrieken	Mannen	Vrouwen
Bovenste luchtwegen	26,3	25,1
Huid/slijmvliezen	17,5	17,3
Traumata, intoxicaties	13,9	7,8
Psychische/psychiatrische stoornissen	9,0	11,0
Bewegingsapparaat	9,7	8,5
Maagdarmkanaal	6,5	5,7
Urogenitale aandoeningen	1,9	9,6
Onderste luchtwegen	6,0	3,9
Cardiovasculaire aandoeningen	2,7	3,6
Infectieziekten	2,1	1,8
Zenuwstelsel, zintuigen	1,7	1,7
Endocriene aandoeningen	1,4	2,8
Overige aandoeningen	1,3	1,2

Tabel 2. Acute luchtweginfecties: symptomen en syndromen.

Syndromen \ Symptomen	Verkoudheid	Sinusitis	„Griep”	Otitis Media	Faryngitis Tonsillitis	Laryngitis	Bronchitis	Pneumonie
<i>Neussymptomen</i>	verstopt, waterige afscheiding	purulente afscheiding	weinig uitgesproken	vaak voorafgaand	geen	vaak voorafgaand	geen	geen
<i>Pijn</i>	weinig of niet	in kaak of voorhoofd	uitgesproken, hoofd, keel, achter de ogen, ledematen, overal	oor	keelpijn bij slikken	keelpijn bij hoesten	geen	soms pijn bij hoesten en ademen
<i>Koorts</i>	afwezig of gering	afwezig tot matig	hoog	meestal hoog	meestal hoog	gering of afwezig	meestal hoog	meestal hoog
<i>Algemene malaise</i>	gering	matig	sterk	wisselend	flink	gering	flink	sterk
<i>Hoesten</i>	droog, later wat slijm	meestal niet	sterke hoestprikkel	meestal niet	niet	hese hoestbuien	productief etterig	productief etterig, vaak met bloed
<i>Heesheid</i>	vaak	niet	vaak	niet	niet	altijd	niet	niet
<i>Dyspnoe</i>	niet	niet	niet	niet	niet	ja, inspiratoir	ja, expiratoir	vaak
<i>Fysiek onderzoek</i>	geen afwijkingen	drukpijn soms sluiering	geen afwijkingen	trommelvlies	rode keel	geen afwijkingen	diffuse grove rhonchi bdz	lokaal klinkende rhonchi en crepiteren, demping
<i>Beloop</i>	meestal eerst rhinitis, later hoesten	–	acut, lange reconvalescentie	acut, soms spontane perforatie	acut	zeer acut bij pseudokroep; bij volwassenen subacut	afhankelijk van therapie	sterk afhankelijk van therapie
<i>Duur</i>	enige dagen	weken tot maanden	5-7 dagen	dagen tot weken	3-5 dagen	uren bij pseudokroep; bij volwassenen enige dagen tot weken	enige weken	dagen tot weken

meerderheid primair van virale aard. Zij beginnen in de regel met een (neus) verkoudheid. Deze infectie kan afdalend via de grote luchtwegen aanleiding geven tot een faryngitis (met een rauw gevoel in de keel), een laryngitis (heesheid) of een tracheobronchitis (hoesten en opgeven van slijm). Op deze primair virale infecties kunnen zich bacteriële infecties superponeren. Zo ontstaan in de bovenste luchtwegen de meeste gevallen van otitis media en van acute sinusitis en in de lagere luchtwegen gevallen van bronchitis en (broncho)pneumonie.

Dwars op deze categorie van primair virale, „afdalende” luchtweginfecties staat een veel minder vaak voorkomen-

de vorm, die primair door hemolytische streptokokken kan worden veroorzaakt en in de farynx en tonsillen is gelokaliseerd. In het klinisch beeld hiervan staat pijn bij het slikken voorop. Epidemiologisch gezien presenteert deze tweede vorm zich als kleine, gelokaliseerde (gezins)epidemietjes, onafhankelijk van het seizoen, terwijl de eerste vorm vooral in de koudere maanden voorkomt en gespreid over de gehele bevolking.

In deze schema's is afgezien van meer specifieke respiratoire infecties als kinkhoest, mazelen en scarlatina. Tegenwoordig representeren deze aandoeningen ook niet meer de dagelijkse problematiek in de spreekkamer van de huisarts, terwijl anderzijds het klinische

beeld meestal voldoende houvast biedt voor een „etiologische” diagnostiek. Ook op de chronische luchtwegaandoeningen wordt in deze bijdrage niet ingegaan. Wij bepalen ons tot de infectieuze aandoeningen van met name de bovenste luchtwegen.

De meeste van deze aandoeningen zijn niet ernstig en self-limiting, terwijl anderzijds geen precieze typering noodzakelijk is om een adequate behandeling in te stellen. Enig inzicht in de belangrijkste epidemiologische aspecten is daarbij wel een vereiste.

Afhankelijk van zijn praktijkomvang krijgt een huisarts 1000 tot 1500 gevallen van luchtweginfecties per jaar ter behandeling aangeboden (*Gewone*

ziekten). Om de twee tot drie jaar treedt een verheffing op van het aantal gevallen van „griep” als gevolg van epidemische influenza. De in tabel 2 vermelde belangrijkste ziektebeelden willen wij in dit artikel nader bespreken.

Verkoudheid

Verkoudheid is de meest voorkomende en ook meest frequent aan de huisarts gepresenteerde respiratoire infectie. Na „nervus-functionele klachten” komt deze aandoening op de tweede plaats in de rangorde van frequente ziektebeelden in de huisartspraktijk. In een stan-

* Onder een *standaardpraktijk* dient te worden verstaan een praktijk van 2800 zielen, met een geslachtsverdeling en leeftijdsopbouw als van de Nederlandse bevolking (CBS 1977).

daardpraktijk* zijn jaarlijks bijna 500 gevallen van verkoudheid en ruim 300 gevallen van verkoudheid met koorts te verwachten (tabel 4). Hiertoe wordt gerekend „elke neusverkoudheid en/of periode van hoesten, eventueel gepaard met keelpijn, waarbij geen belangrijke stoornis in het algemeen welbevinden optreedt. De meest gewone verschijnselen betreffen een neuscatarrh, hoesten en een branderige keel”. Inspectie van de keel levert in de regel weinig of geen bijzonderheden op. Soms is deze rood geïnjecteerd maar, zoals Jongkees terecht opmerkte, „een keel hoort rood te zijn!”

Allerlei virussen kunnen verkoudheid veroorzaken, zoals rhinovirus, adenovirus en coxsackievirus. Voor de dagelijkse praktijk is de feitelijke etiologie van

weinig belang, omdat er geen therapeutische consequenties aan zijn te verbinden. Vooral zuigelingen en kleuters zijn, behalve in de eerste levensmaanden, zeer vatbaar voor dergelijke infecties. Tegen de schoolleeftijd neemt de vatbaarheid af en deze blijft dan tijdens het verdere leven tamelijk constant.

De meeste verkoudheden treden op in de herfst en gedurende de wintermaanden. Het is niet duidelijk waardoor deze invloed van het seizoen is te verklaren. Wellicht spelen hierbij een rol: dichter bijeenblijven door verblijf binnenshuis, de overlevingskans van infectieus materiaal onder invloed van uitdroging en temperatuur, afkoeling van de slijmvliezen, enzovoort (figuur 2).

Er is geen voorkeur voor het geslacht. Het gezinsmilieu is van meer invloed op

Tabel 3. Acute luchtweginfecties: epidemiologische aspecten.

	Verkoudheid 1	Sinusitis 2	„Griep” 3	Otitis media 4	Faryngitis/ tonsillitis 5	Laryngitis 6	Bronchitis 7	Pneumonie 8
<i>Incidentie*</i>	± 125	± 10	± 125	± 30	60-70	3-10	± 40	± 15
<i>Leeftijdsvoorkeur</i>	kleine kinderen	jonge volwassenen	—	0-8 jaar	2-10 jaar	kleuters	kleine kinderen, oude mensen	kleine kinderen, oude mensen
<i>Geslachtsvoorkeur</i>	—	—	—	—	—	—	mannen	mannen
<i>Seizoensvoorkeur</i>	winter	voorjaar	winter	winter	—	winter	winter	winter
<i>Epidemisch optreden</i>	jaarlijks massaal	niet epidemisch	grote epidemie	niet epidemisch	kleine lokale epidemieën	niet epidemisch	niet epidemisch	zelden
<i>Ernst</i>	niet ernstig	matig	matig	matig	gering	gering	potentieel gevaarlijk	gevaarlijk
<i>Etiologie</i>	virus	bacterie	virus	bacterie	virus of bacterie	virus	virus/bacterie	bacterie
<i>Therapie</i>	symptomatisch	antibiotica; drainage	symptomatisch	eventueel antibiotica	eventueel antibiotica	symptomatisch	antibiotica	antibiotica
<i>Complicaties</i>	2,4,6,7,8	—	cave 8	mastoiditis; intracraniale processen	4; klieren, peritonsillair abces, acuut reuma; acute nefritis	—	8; cave bronchiolitis bij zuigelingen	—
<i>Bijzonderheden</i>	—	—	preventie gedeeltelijk mogelijk door vaccinatie risicogroepen	—	—	pseudokroep bij kleine kinderen; cave verwarving met epiglottitis: dan slikpijn! cave carcinoom bij volwassenen	—	—

* per 1000 patienten per jaar.

de verbreiding van verkoudheden dan de school of het werkmilieu. Waarschijnlijk hangt dit samen met de intensiteit van de onderlinge contacten. In gezinnen met meer dan één kind blijken de jongere kinderen op lagere leeftijd het meest frequent verkouden te worden. Deze verschuiving is waarschijnlijk te verklaren doordat hun oudere broertjes en zusjes de infecties eerder van buiten in het gezin brengen.

De incubatietijd van verkoudheid bedraagt slechts enkele dagen. Dit blijkt zowel uit epidemiologische waarnemingen als uit experimenteel onderzoek bij vrijwilligers. Verkoudheid wordt duidelijk meer door lichamelijk contact dan aërogeen verspreid. De besmettingsbron is weliswaar vooral de neus, maar dan vooral door contactbesmetting. Hoesten en niezen op afstand is minder infectieus dan men meestal veronderstelt (*Hendley*). Om verspreiding tegen te gaan is hygiëne van belang. Het virus kan zich uren handhaven op gladde oppervlakken (deurknoppen), sterft daarentegen snel af in poreus materiaal (zakdoek, handdoek).

Bij verkoudheid treden betrekkelijk zelden complicaties op. Alleen bij kleine kinderen ontstaat nogal eens een acute middenoorontsteking of soms een laryngitis of laryngitis subglottica op basis van een verkoudheid. Bij kinderen en volwassenen kan een sinusitis acuta het gevolg zijn. Bij daarvoor vatbaren kan de infectie zich echter tot bronchiën of longen uitbreiden (bronchitis, bronchopneumonie).

Preventie van verkoudheid is helaas niet mogelijk, terwijl het effect van vrijwel alle beschikbare farmacotherapeutica al te vaak wordt overschat.

Verkoudheid met koorts, „griep”

De meeste in de omgangstaal met een „griepje” aangeduide ziektegevallen vertonen geen relatie met echte influenza. Het „griepsyndroom” behoort tot het conglomeraat van verkoudheden met koorts. In het algemeen zijn de kenmerken:

- acuut begin met een min of meer duidelijk prodromaal stadium van 3-4 dagen;
- temperatuurverhoging;
- algemene symptomen, zoals malaise, hoofdpijn, pijn op de borst en spierpijn;
- plaatselijke symptomen, zoals coryza, hoesten en een branderige keel.

Naar verhouding roepen de mensen voor dit „griepsyndroom” vaker de hulp van hun huisarts in.

Allerlei virussen kunnen dit ziektebeeld



veroorzaken. Feitelijke typering is in de praktijk niet zinvol. Meer dan 150 virussen zijn geïsoleerd bij wat in de Anglo-amerikaanse literatuur wordt aangeduid met *acute respiratory disease*, waartoe overigens ook de echte influenza is te rekenen.

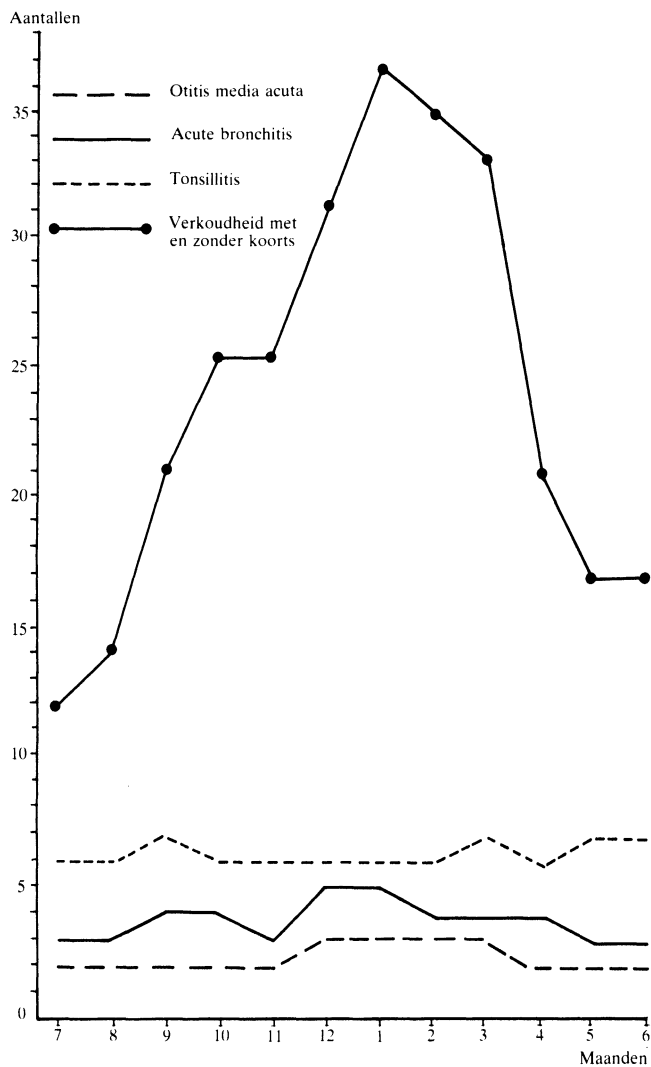
„Griepjes” doen zich vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen (*figuur 3*). Volgens *Pel* treedt in het algemeen bij ongeveer een derde van alle gevallen van verkoudheid een „griepachtig” syndroom op. Evenals bij gewone verkoudheid is er geen voorkeur voor een der geslachten. Hoewel de huisarts het gehele jaar met „griepjes” wordt geconfronteerd, is er een duidelijke toename

in de herfst en gedurende de wintermaanden (*figuur 2*).

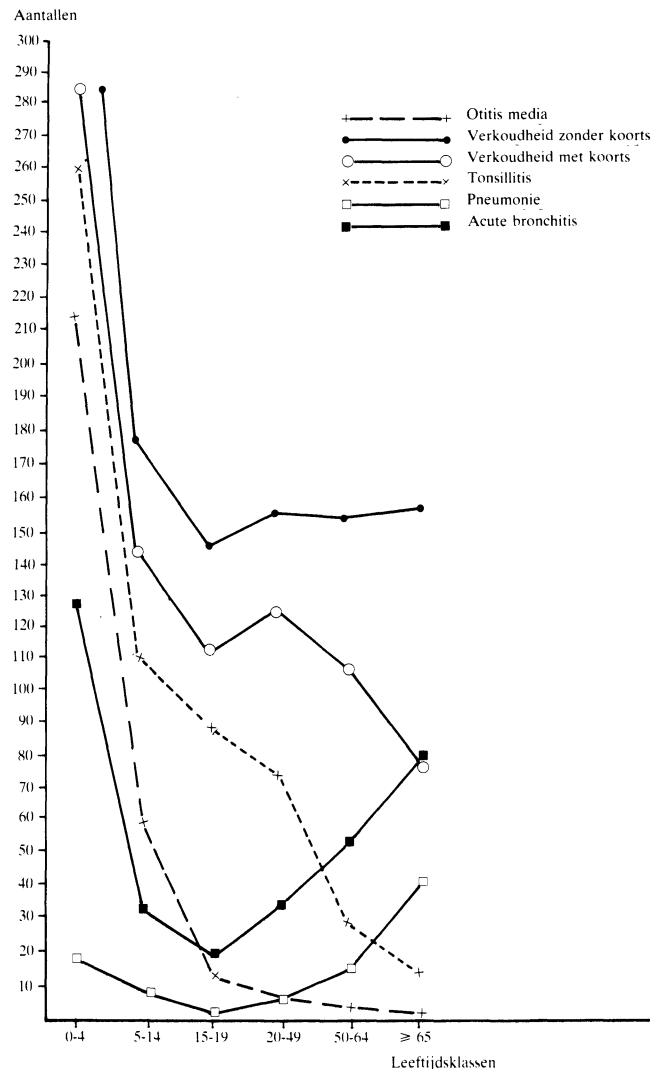
Complicaties doen zich wat vaker voor dan bij verkoudheid zonder koorts, zowel door uitbreiding van de virale infectie als tengevolge van superinfectie met bacteriën. Bij kleine kinderen kan een otitis media acuta of, minder frequent, een bronchopneumonie het ziektebeeld compliceren.

Wat betreft de preventie en de therapie bij het griepsyndroom geldt hetzelfde als is opgemerkt bij verkoudheid. In de regel is met eenvoudige symptomatische therapie te volstaan. Bij ernstige (bacteriële) complicaties kan het zinvol zijn antibiotica voor te schrijven.

Figuur 2. Nieuwe gevallen van verkoudheid (met of zonder koorts), tonsillitis acuta, bronchitis acuta en otitis media acuta. Gemiddelde aantallen per duizend per maand.



Figuur 3. Nieuwe gevallen van otitis media acuta, verkoudheid zonder c.q. met koorts, tonsillitis, pneumonie en acute bronchitis. Gemiddelde aantallen per duizend per leeftijdsklassen.



Laryngitis acuta

Meer dan een zelfstandig ziektebeeld is acute laryngitis een veel voorkomend symptoom van allerlei respiratoire, virale infecties, die al of niet met koorts gepaard gaan. Het meest kenmerkend zijn een rauwe hoest en een schorre stem. Soms is er totale heesheid. Niet zelden daalt deze „verticale” infectie af en is er in feite sprake van een laryngotracheitis. De patiënt kan dan klagen over pijn op de borst, achter het sternum. De temperatuur kan licht verhoogd zijn, maar is meestal normaal. Acute laryngitis is gemakkelijk herkenbaar aan het klinische beeld. De feitelijke etiologie is niet van praktisch belang. Dikwijls wordt de aandoening veroorzaakt door para-influenza-virus, maar ook andere virussen kunnen in het spel zijn. Zoals het geval is bij verkoudheid, toont de aandoening geen voorkeur

voor het geslacht. De invloed van het seizoen is dezelfde als bij de meeste andere respiratoire infecties. Complicaties van laryngitis acuta doen zich zelden voor. Wat betreft het stemverlies is op te merken dat „heesheid”, als op zichzelf staand symptoom, van differentieel-diagnostische betekenis is: persisterend stemverlies vormt een indicatie voor nader onderzoek door de KNO-arts, ter uitsluiting van afwijkingen in het bovenste mediastinum (carcinoom).

Laryngitis subglottica

Deze aandoening, ook wel *pseudokroep* genoemd, doet zich in een huisartspraktijk enkele malen per jaar voor, waarbij het vrijwel uitsluitend om kinderen jonger dan 5 jaar gaat. Dit voor de meeste ouders nogal alarmerende ziektebeeld treedt vrijwel altijd later op de avond

op, nadat het kind tevoren gezond is gaan slapen. Als gevolg van slijmvlieszwelling en daardoor een relatieve vernauwing van de larynx treedt er een inspiratoire stridor op. Het kind is plotseling benauwd, toont een afonische blafhoest en heesheid.

Meestal neemt de benauwdheid snel af, met name door de geruststellende invloed van de ouders, als dezen niet in paniek raken en het kind even op schoot nemen. Toevoer van vochtige, warme lucht (damp in de douche) heeft dikwijls een gunstig effect. Medicamenteuze therapie is vrijwel nooit nodig. Bij toenemende ademnood kan ziekenhuisopname noodzakelijk zijn. Anders dan sommige publikaties (op basis van geselecteerde ziekenhuispopulaties) doen vermoeden (*Neefjes*), doet een dergelijk ernstig verloop zich in verhouding tot het aantal gevallen van pseudokroep zeer zelden voor. In de meeste gevallen

is met eenvoudige maatregelen te volstaan en is farmacotherapie onnodig.

Epiglottitis geeft een geheel ander ziektebeeld. Het is jammer dat dit door velen (ook in de literatuur) verward wordt met dat van pseudokroep.

Epiglottitis is een bacteriële infectie (*haemophilus influenzae*), die niet peracut ontstaat, maar veel geleidelijker, in aansluiting op pijn bij het slikken. Het is een zeer ernstige en zelfs levensbedreigende aandoening, die gekenmerkt wordt door praten met „volle mond” (door de gezwollen epiglottis), met een heldere stem. Opvallend is de karakteristieke houding, rechtop zittend met de kaak naar voren. Door de hevige pijn is slikken vrijwel onmogelijk. Het speeksel loopt uit de half geopende mond. Als men de tongrug (voorzichtig, met een zachte vinger) naar beneden drukt, ziet men de gezwollen epiglottis als een kers in de diepte.

Bij deze ziekte kan plotseling een inspiratoire dyspnoe optreden. Onmiddellijke ziekenhuisopname is noodzakelijk. Spoedintubatie kan levensreddend zijn. Gelukkig is epiglottitis in de huisartspraktijk een zeer zeldzaam ziektebeeld. De meeste huisartsen zullen nooit met deze aandoening worden geconfronteerd. Het gebeurt echter nogal eens dat huisartsen uit angst door verhalen over epiglottitis een kind met pseudokroep (ten onrechte) naar het ziekenhuis sturen.

Faryngitis acuta

Dit is een „diagnose” die naar onze mening tot veel moeilijkheden en verwarringen aanleiding geeft. Het gaat om patiënten met keelpijn en een diffuus rode keel, wat door de ene arts wordt geduid als een „angina”, door een andere arts als „tonsillitis” en door een derde als „faryngitis” of „griepkeel”.

Wij menen dat het juist bij deze categorie belangrijk is onderscheid te maken tussen „verticale” en „horizontale” infecties. Men dient daarom goed na te gaan of de keelpijn onderdeel is van een algemene descenderende acute luchtweginfectie, of niet. Met andere woorden: is het begonnen met een (neus)verkoudheid, wordt er ook geklaagd over hoesten, waarbij de keel pijn doet, of is er louter sprake van pijn bij het slikken? In het laatste geval zouden wij liever van tonsillitis of angina willen spreken. Faryngitis acuta is een benaming die onzes inziens op zijn plaats is wanneer dit een onderdeel is van een algemene descenderende infectie in de grote luchtwegen, terwijl tonsillitis of angina meer op zijn

plaats is als er sprake is van een lokaal ontstekingsproces van de tonsillen en omgeving, zonder hoesten en neusverkoudheid.

Waarom is het belangrijk een dergelijk onderscheid te maken? Het antwoord op deze vraag is dat het therapeutische consequenties heeft. Als de keelpijn onderdeel is van een algemene „verticale” luchtweginfectie, zijn antibiotica ineffectief en overbodig te achten, terwijl de toepassing hiervan overwogen kan worden bij een tonsillitis die door bacteriën wordt veroorzaakt. Het probleem is dat het blijkens verschillende onderzoekingen niet goed mogelijk is op grond van het aspect van de keel te differentiëren tussen een bacteriële en een virale oorzaak. Wij menen echter dat een gerichte anamnese (inclusief die over personen in de naaste omgeving) vaak wel degelijk houvast geeft in de differentiatie. Het ziektebeeld faryngitis acuta, zoals door ons omschreven, is meestal van virale oorsprong. Vooral adenovirussen (*Hobson*) behoren tot de verwekkers. Roken en alcoholmisbruik kunnen echter ook tot een op faryngitis gelijkende irritatie van de keel leiden.

Tonsillitis acuta

„Angina” – angina tonsillaris, angina lacunaris, angina follicularis – is een in de huisartspraktijk frequent voorkomende aandoening. In een standaardpraktijk zijn jaarlijks ongeveer 200 gevallen te verwachten (*tabel 4*). Het is hierbij echter de vraag hoeveel gevallen hiervan misschien beter als faryngitis geduid hadden kunnen worden. Tonsillitis acuta wordt gekenmerkt door vrij plotseling optredende pijn bij het

slikken, al of niet gepaard gaande met koorts. Daarbij komen verschijnselen als een gevoel van malaise, verminderde eetlust en hoofdpijn. De temperatuur kan hoog oplopen, doch dit is in de regel van korte duur, wisselend van een tot vijf dagen. De halsklieren zijn vaak gezwollen en pijnlijk bij palpatie. Bij kleine kinderen kan de keelpijn op de achtergrond blijven. Zij klagen bij stoornissen in de algemene toestand dikwijls over buikpijn. Als een kind met tonsillitis braakt, moet men naar onze ervaring verdacht zijn op de mogelijkheid van scarlatina. Bij zeer jonge kinderen kan zich echter bij allerlei virusziekten meningisme (met braken) voordoen.

De diagnose tonsillitis wordt in de praktijk gesteld op geleide van het klinische beeld. Bij inspectie van de keel blijken de tonsillen gezwollen en toont de keel een rood, geïnjecteerd aspect. In de crypten van de tonsillen zijn soms gele puspropjes zichtbaar, die kunnen samenvloeien tot een grauwege beslag. Dit laatste zou vooral bij een bacteriële tonsillitis het geval zijn. Dit criterium blijkt echter niet betrouwbaar te zijn bij het beantwoorden van de vraag of de aandoening bacterieel dan wel viraal van oorsprong is (*Royal College of General Practitioners, 1975*). Bij een tonsillitis door mononucleosis infectiosa ziet men vaak een dergelijk beslag, dikwijls eenzijdig. Volgens de gangbare literatuur zou ongeveer de helft van de gevallen van tonsillitis acuta van virale oorsprong zijn. In de meeste onderzoeken is echter geen onderscheid gemaakt tussen tonsillitis en wat wij liever faryngitis zouden willen noemen.

Zoals bij de meeste luchtweginfecties kunnen allerlei virussen het beeld van

Tabel 4. Nieuwe aandoeningen van de luchtwegen per jaar in een standaardpraktijk.

Aandoeningen	Aantallen
Verkoudheid	474
Verkoudheid met koorts („griep”)	342
Tonsillitis acuta	217
Bronchitis acuta	124
Otitis media acuta	80
Sinusitis acuta	45
Exacerbaties van chronische bronchitis	28
Pneumonie	23
Tubair catarre	22
Laryngitis acuta	17
Hypertrofische tonsillen/adenoid	19
Hooikoorts	13
Aanval van asthma bronchiale	10
Epistaxis	7
Totaal	1421

Tabel 5. Criteria voor de diagnose tonsillitis acuta.

„Major criteria”

- pijn bij slikken
- exsudaat op de tonsillen
- vergrote halslymfklieren
- afwezigheid van rinorroe, laryngitis, tracheitis en bronchitis

„Minor criteria”

- koorts
- „rode” keel

een tonsillitis veroorzaken, onder andere coxsackievirus, rhinovirus en parainfluenzavirus. Primair of secundair kunnen bèta-hemolytische streptokokken, en soms ook pneumokokken en haemophilus influenzae, een rol spelen. Zoals gezegd, is het niet mogelijk op grond van het aspect van de keel een onderscheid naar het oorzakelijke agens te maken. Het epidemiologisch verband kan in dezen meer houvast geven. Tonsillitis acuta is een typische „gezinsbesmetting”, dat wil zeggen intensief lichamenlijk contact is van belang voor de verspreiding van de besmetting. Er is geen voorkeur voor het geslacht. Een duidelijke invloed van het seizoen is niet waargenomen. De leeftijd toont daarentegen wel een duidelijk verband met het optreden van tonsillitis. De aandoening doet zich vooral in de kinderjaren voor. Met het stijgen van de leeftijd daalt het aantal gevallen. Bij bejaarden is het een zeer ongewoon ziektebeeld. Het grootste aantal gevallen van tonsillitis doet zich voor omstreeks de leeftijd van 2 jaar (figuur 3). Bij kinderen onder de leeftijd van één jaar zal men de aandoening zelden waarnemen. De daling van het aantal gevallen na de puberteit wordt onderbroken door een relatieve toename in de leeftijdsklasse van 30 tot 39 jaar. Waarschijnlijk hangt dit samen met de sterk verhoogde besmettingskans bij ouders van jonge kinderen, die in deze leeftijdscategorie oververtegenwoordigd zijn.

De huisarts stoelt de diagnose tonsillitis op het klinische beeld. Men onderscheidt hiertoe „major criteria” en „minor criteria” (tabel 5). De minor criteria hebben ook betrekking op faryngitis, waarbij overigens ook slikpijn (een van de major criteria) kan optreden.

Differentieel-diagnostisch is vooral mononucleosis infectiosa van belang. Deze aandoening, die veroorzaakt wordt door het Epstein-Barr virus en zich vooral bij adolescenten („kissing-disease”) manifesteert, dient te worden

overwogen bij een atypisch verloop van de tonsillitis, bij klierzwellingen elders en vooral indien de patiënt niet reageert op de ingestelde therapie (bijvoorbeeld antibiotica). In het bloeduitstrijkje zijn dan lymfocytose en atypische lymfocyten aantoonbaar. Meestal zal de huisarts deze diagnose bevestigen door middel van de reactie van Paul Bunnell. Een positieve reactie van Paul Bunnell is bewijzend. De monosticon slide-test toont ongeveer 10 procent fout-positieve uitslagen en is dus minder specifiek.

Behandeling van angina ten gevolge van dit virus met ampicilline leidt in vele gevallen tot exantheem. Als men dus al antibiotica bij een (ernstige of hardnekkige) tonsillitis wil geven, kan men beter smalspectrum penicilline geven of het (zeer dure) Erythromycine.[®] Een door-gemaakte mononucleosis infectiosa geeft levenslang immuniteit, maar men blijft het virus nog zeer lang in de keel uitscheiden. Veel kinderen worden reeds op jonge leeftijd met het virus besmet, waarbij de infectie dikwijls symptomeloos verloopt.

De overige vormen van tonsillitis (bijvoorbeeld angina van Plaut Vincent) en aandoeningen waarbij een tonsillitisbeeld kan optreden (difterie, gonorroe, lues, agranulocytose, leukemie, ziekte van Hodgkin, enzovoort) blijven in dit artikel buiten beschouwing. Het zijn weliswaar belangrijke, doch weinig frequente aandoeningen waarbij de tonsillen zijn betrokken. Voor de huisarts kan als vuistregel gelden, dat hij bij een angina met beslag op de tonsillen, die niet na enkele dagen verdwijnt en ook

niet reageert op antibiotica, zeer verdacht moet zijn op mononucleosis infectiosa. Als de serologische reacties hierop negatief zijn, moet hij denken aan de mogelijkheid van een acute leukemie en het witte bloedbeeld laten analyseren. Men onderscheidt „vroeg” en „late” complicaties van tonsillitis acuta.

De vroege complicaties zijn het periton-sillaire infiltraat (abces), dat zich in 3 tot 4 procent van de gevallen voordoet, en in mindere frequentie roodvonk en lymphadenitis colli. Zelden is een bacteriële otitis media een direct gevolg van een tonsillitis acuta.

De late complicaties van tonsillitis, acuut reuma en acute glomerulonephritis, zijn het meest gevreesd. Deze ernstige aandoeningen worden in de huisartspraktijk thans echter slechts zeer zelden waargenomen. In principe zijn zij te voorkomen door tijdige behandeling van de tonsillitis met penicilline. In het onderzoek van Bots is evenwel aangetoond, dat systematische behandeling van alle bekende gevallen van (bacteriële) tonsillitis met penicilline niet leidt tot een daling van de incidentie van acuut reuma in de desbetreffende populatie. Een en ander is slechts te verklaren door de onmogelijkheid zeldzame complicaties te voorspellen, bijvoorbeeld op basis van de ernst van precedente tonsillitis, terwijl onopgemerkte streptokokkeninfecties even gemakkelijk of even zelden tot deze complicaties leiden.

Het afnemen van deze complicaties in de bevolking wordt wel toegeschreven aan het wijd verbreide gebruik van antibiotica, maar of de afname van acute

Tabel 6. Indicaties voor penicillinetherapie bij tonsillitis acuta.

- Ernstige keelontsteking met klierzwellingen en dreigende peritonsillitis.
- Patiënten met acuut reuma in de anamnese en hun gezinsleden.
- Patiënten met acute glomerulonefritis in de anamnese en hun gezinsleden.
- Patiënten met klassieke roodvonk en hun gezinsleden.
- Patiënten met ernstige verworven of congenitale hartafwijkingen.
- Patiënten met verminderde afweer (syndroom van Down, patiënten die behandeld worden met corticosteroiden of cystostatica, patiënten met pancreasfibrose).
- Patiënten met keelontsteking in gesloten gemeenschappen van jonge mensen (kostscholen, kazernes), indien zich een epidemische verheffing voordoet.
- Patiënten met tonsillitis in een praktijkgebied waar epidemische verheffingen van acuut reuma of acute glomerulonefritis worden waargenomen.

Bronnen: Committee; Bots.

glomerulonephritis hierdoor voldoende verklaard is, wordt sterk betwijfeld (Peter; Smith).

Al met al blijft de therapie van tonsillitis acuta een vraagstuk. Bij consequente behandeling van elke tonsillitis met penicilline, met de bedoeling late complicaties te voorkomen, worden veel patiënten onnodig aan het risico van sensibilisatie voor penicilline blootgesteld en wordt de kans op het ontstaan van penicilline-resistente stammen bevorderd. Anderzijds wordt de meerderheid van de streptokokkeninfecties – die symptomeloos verloopt c.q. niet ter kennis van de huisarts komt – toch niet bereikt. In de routine van de huisartspraktijk is bacteriologische typering van elke tonsillitis onuitvoerbaar. De huisarts moet derhalve beslissen op basis van klinische criteria, in de wetenschap dat de grote meerderheid van de door hem vastgestelde tonsillitiden viraal van oorsprong is.

Om toch enige houvast te bieden, heeft het *Committee on prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis* destijds een aantal indicaties gegeven voor het toedienen van penicilline bij tonsillitis. Deze criteria hebben sindsdien hun geldigheid niet verloren (tabel 6). In het algemeen is behandeling van tonsillitis acuta met antibiotica niet aangewezen. De duur van de klachten en symptomen bij deze in principe self-limiting ziekte wordt door routinematige toediening van penicilline nauwelijks bekort. In sommige onderzoeken, onder andere bij groepen militairen (Brink e.a.) en kinderen (Merenstein e.a.) kon een kortere ziekteduur zelfs niet worden vastgesteld. Besluit men op indicatie toch penicilline te geven, dan is een adequate dosering gedurende tien dagen noodzakelijk om de late complicaties te voorkomen. Bij onvoldoende dosering of een te korte periode van toediening wordt deze preventie illusoir. Gegeven de betrekkelijke therapietrouw van patiënten die vaak het gebruik van de tabletten staken zodra de eerste, hinderlijke ziekteverschijnselen zijn verdwenen, is parenterale toediening van een langwerkend preparaat dan meestal te verkiezen boven orale therapie.

Verwijdering van de tonsillen kan aangewezen zijn, indien er sprake is van zeer frequent recidiverende tonsillitis met nadelige effecten op de algemene toestand. Andere indicaties voor tonsillectomie zijn een doorgemaakt peritonsillair abces en duidelijke focale reacties. De grootte en het aspect van de tonsillen vormen op zich geen voldoende

de indicaties voor deze ingreep. Alleen bij zeer zorgvuldige selectie van patiënten is van tonsillectomie enig gunstig resultaat te verwachten. In de praktijk ziet men echter niet zelden patiënten die, ondanks de verwijdering van hun tonsillen, klachten van recidiverende keelpijn behouden.

Otitis media acuta

Middenoorontsteking moet men in de meeste gevallen zien als een complicatie van een verkoudheid. In een standaardpraktijk doen zich ongeveer tachtig gevallen per jaar voor (tabel 4).

Het is een typische kinderziekte. De meerderheid van de patiëntjes is jonger dan 5 jaar (figuur 3), de meeste gevallen doen zich voor omstreeks de leeftijd van 2 jaar en met het stijgen van de leeftijd neemt het aantal gevallen af. Rond het tiende levensjaar is de gemiddelde frequentie nog 4 procent. Daarna daalt de incidentie geleidelijk. Bij volwassenen komt deze aandoening betrekkelijk zelden, en bij bejaarden nagenoeg helemaal niet voor.

Het geslacht is niet van invloed. Er is een geringe toename van het aantal gevallen in de wintermaanden (tabel 3), waarschijnlijk samenhangend met de toename van verkoudheid in dit seizoen. Er bestaat een duidelijke familiale dispositie voor het optreden van otitis media. In bepaalde gezinnen herhaalt de aandoening zich vooral bij sommige kinderen zeer frequent, totdat ze de leeftijd van ongeveer 8 jaar hebben bereikt (Huygen).

Otitis media gaat gepaard met oorpijn, „kloppen in het oor”, slechthorendheid en soms oorsuizen. Meestal is er koorts. Het typische verloop kenmerkt zich door plotselinge „steken in het oor”. Zuigelingen en kleuters maken dat kenbaar door naar het zieke oor te grijpen. Juist bij kleine kinderen kan oorpijn echter ontbreken en manifesteert de aandoening zich slechts door „verkoudheid” of door specifieke verschijnselen als buikpijn en voedingsstoornissen. Bij oudere kinderen en bij volwassenen kan het verloop sluipend zijn en manifesteert de aandoening zich voor het eerst door een purulente afscheiding als gevolg van een spontane trommelvliesperforatie. In de meeste gevallen is acute otitis media een self-limiting aandoening waarbij de subjectieve symptomen binnen enkele dagen verdwijnen.

De diagnostiek van acute otitis media is betrekkelijk eenvoudig, hoewel de beoordeling van het trommelvlies toch problemen kan opleveren. Het trom-

melvlies is rood geïnjecteerd en de driehoekige lichtreflex is verdwenen. In het middenoor kan zich vocht ophopen waardoor het trommelvlies gaat uitpuilen: „bomberend trommelvlies”. Soms treedt spontaan een perforatie op. Het trommelvlies ziet er dan vochtig rood en wat gerimpeld uit.

Otitis media ontstaat op basis van verstopping van de buis van Eustachius. Dit verklaart de bevinding dat de aandoening meestal wordt voorafgegaan door een (neus)verkoudheid. Er zijn aanwijzingen dat een virale infectie de aandoening kan veroorzaken (Hoekelman). In ongeveer 30 procent van de gevallen blijken geen bacteriën uit het middenoor te kunnen worden gekweekt. Meestal betreft het een (secundair) bacteriële infectie met pneumokokken. Ook andere streptokokken, haemophilus influenzae en stafylokokken kunnen otitis media veroorzaken. Zoals te verwachten is, wordt otitis media nogal eens waargenomen als een complicatie bij allerlei respiratoire infecties, zoals verkoudheid, sinusitis, mazelen en, in duidelijk mindere mate, na tonsillitis acuta.

Differentieel-diagnostisch is vooral otitis externa van betekenis. Meestal is er dan jeuk en nauwelijks of minder pijn. Otitis externa komt duidelijk vaker voor bij volwassenen en bejaarde mensen. Bij een etterige otitis externa kunnen zich problemen voordoen met betrekking tot de differentiatie van chronisch purulente middenoorontsteking. Tenslotte moet gewezen worden op steenpuistjes in de gehoorgang. De hierbij optredende klachten kunnen sterk op die van een acute otitis media gelijken. Bij inspectie van de gehoorgang en het trommelvlies is het onderscheid niet moeilijk.

Otitis media acuta neigt sterk tot recidiveren. Hoe jonger het kind is tijdens een eerste „aanval”, des te groter is de kans op herhaling (Roelink). In een longitudinaal onderzoek in de eigen praktijk vond Huygen dat bij 40 procent van ruim 300 kinderen nooit otitis media werd vastgesteld, bij 20 procent eenmaal en bij 40 procent diverse malen. Wat betreft de differentiële diagnose volstaan wij tenslotte met de vermelding van tubair catarre en otitis media serosa („glue ear” en veel andere synoniemen). Tubair catarre komt frequent voor, met name bij volwassenen. Het trommelvlies is daarbij wat ingetrokken. Altijd is er sprake van een voorafgaande of gelijktijdige verkoudheid. Het nut van pollitzeren bij persisteren van de tijdelijke slechthorendheid ten



gevolge van tubair catarre is discutabel. Sommigen menen dat hierdoor de kans op een otitis media acuta wordt vergroot. Meestal geneest deze slechthorendheid spontaan, al of niet ondersteund door neusdruppelen. Otitis media serosa is een niet purulente otitis bij kinderen onder de leeftijd van 10 jaar. In de literatuur worden zeer wisselende incidenties opgegeven. Een onbekend aantal gevallen zal onopgemerkt blijven. Het is een pijnloze niet-infectieuze aandoening, die gepaard gaat met tijdelijke geleidingsdoofheid.

De diagnose is te stellen door inspectie van het trommelvlies en audiometrie. Het trommelvlies kan wat ingetrokken zijn, maar ook een normaal aspect vertonen. In het middenoor is vocht aanwezig, soms waarneembaar als een vloeistofspiegeltje. De oorzaak van dit beeld staat niet vast. Op basis van de veronderstelling dat de verschijnselen worden opgeroepen door een vernauwing of afsluiting van de tuba Eustachii komen zowel extrinsieke (adenoid) als intrinsieke (slijmvlieszwelling van de buis van Eusta-

chius) oorzaken in aanmerking. In het middenoorvocht kunnen geen bacteriën worden aangetoond. Een virale genese kon tot nu toe evenmin worden bevestigd. De bevinding dat kinderen met otitis media serosa dikwijls (andere) manifestaties van een allergische, „exsudatieve” diathese vertonen, zegt op zichzelf weinig. Deze kinderen zullen een grotere kans hebben om onder medische aandacht te komen c.q. te blijven en vormen zodoende een selectie (*Feldman*). Een verband tussen aandoeningen van de bovenste luchtwegen en otitis media serosa lijkt aannemelijk. Sinusitis maxillaris zou in dezen van meer betekenis zijn dan een vergroting van het adenoid (*Grote en Jansen*).

Al met al zijn de vermoedelijk diverse oorzaken van dit „ziektebeeld” onvoldoende opgehelderd en is over het natuurlijk beloop van otitis media serosa te weinig bekend. Dit maakt het moeilijk de zin van middenoor-drainage (boordeknoopjes) te beoordelen. Vermoedelijk ontleent deze ingreep zijn betekenis vooral aan de opheffing van de tijdelijke gehoorsvermindering gedurende een voor het desbetreffende kind belangrijke ontwikkelingsperiode (school).

De uit de leerboeken welbekende complicaties van otitis media acuta – mastoiditis, facialis-parese en hersencomplicaties – worden tegenwoordig zelden waargenomen. Het is geenszins duidelijk waardoor dat het geval is. Mogelijk spelen veranderingen in de eigenschappen van de betrokken bacteriën hier een rol.

Over de behandeling van otitis media acuta is veel gepubliceerd, waaronder relatief weinig rapportages van verantwoord wetenschappelijk onderzoek. Zowel wat betreft de behandeling met antibiotica als ten aanzien van de betekenis van paracentese bestonden en bestaan verschillen van opvatting. In de Anglo-amerikaanse landen wordt deze aandoening sedert jaren in de regel met antibiotica – breedspectrum penicillines – behandeld. Anders dan in Nederland werd en wordt paracentese vrijwel niet toegepast. In een recente Nederlandse studie (*Van Buchem e.a.*) zijn de resultaten van Engelse en Amerikaanse onderzoekingen, op grond waarvan het nut van paracentese in ongecompliceerde gevallen van otitis media moet worden betwijfeld, nog eens bevestigd. Indicaties voor paracentese zijn ernstige oorpijn, een onverwacht slechte respons op symptomatische of antibiotische therapie, mastoiditis en soms een persistent gehoorverlies. Antibiotica zijn

meestal evenmin aangewezen. Het natuurlijk verloop blijkt er nauwelijks gunstig door te worden beïnvloed. Anderzijds zijn nadelige effecten van antibiotica, bijvoorbeeld wat betreft het gehoor, niet aangetoond. Concluderend kan men stellen dat acute otitis media in het algemeen symptomatisch kan worden behandeld, zoals met oordruppels en analgetica. Antibiotica en eventueel paracentese zijn te reserveren voor atypisch verlopende en moeilijk genezende gevallen.

Sinusitis acuta

Sinusitis is een frequent voorkomende aandoening. Meestal betreft het de sinus maxillaris. In een standaardpraktijk kan men ongeveer vijfenveertig gevallen per jaar verwachten (tabel 4). De aandoening wordt in de huisartspraktijk vaker bij volwassenen dan bij kinderen gezien. Binnen de geselecteerde populatie van kinderen op een pediatrische polikliniek of bij de KNO-arts is sinusitis echter evenzeer een vaak gediagnosticeerde aandoening (Herz and Gfeller). In de wintermaanden doen zich meer gevallen voor dan in de zomer. De aandoening wordt iets vaker bij vrouwen dan bij mannen waargenomen (Gewone ziekten).

Sinusitis is een van de manifestaties van „acute respiratory disease”. Meestal zijn er tegelijk andere klachten en symptomen van een luchtweginfectie. De aandoening is een gevolg van een primaire of secundaire infectie met dezelfde bacteriën die bij faryngitis, tonsillitis en otitis media acuta een rol spelen. Min of meer typische, maar nauwelijks specifieke klachten en symptomen doen het bestaan van sinusitis vermoeden. Afhankelijk van de mate waarin men deze pathognomisch acht, zal men de diagnose vaker of minder vaak stellen. Dit verklaart de verschillende incidenties die in de literatuur worden opgegeven.

Tabel 7. Bevindingen van belang voor de diagnose sinusitis acuta.

- „zwaar-voorwerp-gevoel” in het hoofd, erger bij bukken
- kloppijn op sinus
- vochtspiegel bij röntgenonderzoek
- drukpijn op sinus
- sluiering bij röntgenonderzoek
- voorafgaande verkoudheid
- oedeem van wang en/of oogleden
- aangezichtspijn over sinus
- (unilaterale) purulente rinorroe

Hoofdpijn, purulente rinorroe en recente of nog bestaande verkoudheid zijn klachten die de meeste artsen aan sinusitis doen denken. Door sommigen wordt lege artis uitgevoerde transilluminatie voldoende geacht voor het stellen of uitsluiten van deze diagnose, terwijl anderen hiervoor een röntgenfoto onontbeerlijk vinden. In tabel 7 worden de bevindingen samengevat, die door een aantal daartoe geënquêteerde huisartsen bepalend werden geacht voor de diagnose sinusitis acuta (Van de Lisdonk).

Differentieel-diagnostisch zijn van belang: verkoudheid of een „griepje”, tandheelkundige afwijkingen en nerveus-functionele klachten. Bij unilaterale rinorroe, met name bij kinderen, denke men aan een corpus alienum. Ten aanzien van de therapie van sinusitis acuta bestaat geen overeenstemming. In het algemeen worden met symptomatische therapie – neusdruppels en analgetica – niet minder goede resultaten bereikt dan met antibiotica. In geval van een behandeling met antibiotica gaat de voorkeur uit naar breed-spectrum-preparaten, omdat meestal haemophilusinfluenzae in het spel is. Doxycycline (Vibramycine®) zou het middel van de eerste keuze zijn, omdat het de slijmvliezen beter penetreert dan bijvoorbeeld ampicilline (Penbritin®). Bij kinderen jonger dan 7 jaar dienen echter tetracyclines niet te worden gebruikt (tandverkleuring).

Verwijzing naar een KNO-arts dient te worden overwogen wanneer de sinusitis, ondanks behandeling, niet binnen zes weken geneest. Ook frequent recidiveren of een onverwacht ernstiger verloop (oedeem van wang en/of oogleden, verschijnselen van meningeale prikkeling, visusstoornissen en dergelijke) vormen indicaties voor verwijzing. In de meeste van deze gevallen is met, eventueel herhaald, spoelen van de sinus een goed resultaat te bereiken.

Besluit

Een van de problemen met betrekking tot de classificatie van de verschillende manifestaties van „acute respiratory disease” wordt gevormd door de overlap tussen de onderscheiden syndromen en ziektebeelden, zowel in etiologisch opzicht als naar het klinische beeld. De huisarts kan zijn handelen in de regel niet baseren op de feitelijke etiologie van deze ziektebeelden, doch moet volstaan met een epidemiologische indeling van klachten en symptomen.

Uitgaande van de conceptie van Miller et al. hebben wij in deze bijdrage vooral de epidemiologische en, voorzover in dezen relevant, klinische en therapeutische aspecten van de meest frequente aandoeningen van de bovenste luchtwegen besproken.

- Acute sore throat, diagnosis and treatment in general practice. (1975) *J. roy. Coll. gen Practit.* **25**, 126-132.
- Bots, A. W. De keelontsteking in de huisartspraktijk. *Diss. Leiden*, 1965.
- Brink, W. R., Ch. Ammelkamp and F. W. Denny. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. (1951) *Amer. J. Med.* **10**, 300-308.
- Buchem, F. L. van, J. H. M. Dunk en M. A. van 't Hof. Acute otitis media: paracentese, antibiotica of geen van beide? (1982) *Ned. T. Geneesk.* **126**, 462-467.
- Committee on prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis. (1955) *Circulation* **11**, 317.
- Feldman, W. Medical management of recurrent ENT problems in childhood. (1976) *Canad. Fam Physician* **22**, 84-86.
- Gewone ziekten. *Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, Nijmegen*, 1980.
- Grote, J. J. en J. B. J. Jansen. Otitis media serosa van twee kanten bekeken. (1977) *Ned. T. Geneesk.* **121**, 1261-1265.
- Hendley, J. O., R. P. Wenzel and J. M. Gwaltney. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. (1973) *New Engl. J. Med.* **188**, 1361-1374.
- Herz, G. and J. Gfeller. Sinusitis in paediatrics. (1977) *Chemotherapy* **23**, 50-57.
- Hobson, D. Acute respiratory virus infections. (1973) *Brit. med. J.* **II**, 229-231.
- Hoekelman, R. A. Acute otitis media in children. (1974) *Update* **9**, 1199-1207.
- Huygen, F. J. A. De epidemiologie van otitis media in de huisartspraktijk. (1978) *Huisarts en Wetenschap* **21**, 208-211.
- Lisdonk, E. H. van de. Sinusitis. (1980) *Huisarts en Wetenschap* **23**, 106-108.
- Merenstein, J. H. and K. D. Rogers. Streptococcal pharyngitis early treatment and management by nurse practitioners. (1974) *J. Amer. med. Ass.* **227**, 1278-1282.
- Miller, F. J. W., S. D. M. Court, W. S. Walton and E. G. Knox. Growing up in New Castle upon Tyne. *Oxford University Press, London etc.*, 1960.
- Neefjes, C. P. M. Pseudokroep. (1974) *Ned. T. v. Geneesk.* **118**, 1181-1185.
- Pel, J. Z. S. Virologische diagnostiek in een huisartspraktijk. (1967) *Huisarts en Wetenschap* **10**, 183-193.
- Peter, G. and A. L. Smith. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. (1977) *New Engl. J. Med.* **297**, 311-317; 365-370.
- Roelink, H. Acute middenoorontsteking in de algemene praktijk. *Dekker & Van de Vegt, Nijmegen*, 1965.